

Aus der Abteilung für Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
im Klinikum Steglitz des Fachbereichs
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin
(Leiter: Prof. Dr. Dr. R. Stellmach)

**Tierexperimente zur intraarteriellen
Chemotherapie:
57 Co-Bleomycin-Kinetik bei 6-stündiger
Infusion**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Johannes Kammerer geb. Kuth
aus Dortmund

~~1982~~
1984

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

Aus der Abteilung für Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
im Klinikum Steglitz des Fachbereichs
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin
(Leiter: Prof. Dr. Dr. R. Stellmach)

Tierexperimente zur intraarteriellen Chemotherapie:

⁵⁷Co-Bleomycin-Kinetik bei 6-stündiger Infusion

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Johannes Kammerer geb. Kuth

aus Dortmund

1982

Referent: Privat-Dozent Dr. Dr. Jürgen Bier

Korreferent: Prof. Dr. F. v. Bruchhausen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 31. Januar 1984

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	5
2.	MATERIAL UND METHODEN	9
2.1.	Tiere	9
2.2.	Bleomycin	9
2.3.	Radioaktive Markierung	9
2.4.	Radioaktivitätsmessung	9
2.4.1.	Externe Messung	9
2.4.2.	Direkte Messung	11
2.5.	Statistik	11
3.	EXPERIMENTELLES VORGEHEN	12
3.1.	Zusammenstellung der Versuchstiergruppen	12
3.2.	Durchführung der Narkose	12
3.3.	Wahl der hypothetischen Tumorregion	12
3.4.	⁵⁷ Co-Bleomycin-Applikation	12
3.5.	⁵⁷ Co-Bleomycin-Ausscheidungs-Messung	19
3.6.	⁵⁷ Co-Bleomycin-Blutplasma-Messung	19
3.7.	Externe ⁵⁷ Co-Bleomycin-Messung über dem Planum bukkale	19
3.8.	Direkte ⁵⁷ Co-Bleomycin-Gewebe-Messung	20
4.	VERSUCHSERGEBNISSE	21
4.1.	⁵⁷ Co-Bleomycin-Ausscheidung	21
4.2.	⁵⁷ Co-Bleomycin-Blutplasmaspiegel	21
4.3.	Externe Messung über dem Planum bukkale	27
4.3.1.	Relative ⁵⁷ Co-Bleomycin-Aktivitäten	27
4.3.2.	Absolute ⁵⁷ Co-Bleomycin-Aktivitäten	27
4.4.	Direkte ⁵⁷ Co-Bleomycin-Messung im Kopf-Hals-Bereich	32
4.4.1.	⁵⁷ Co-Bleomycin-Aktivitäten in der hypothetischen Tumorregion	32
4.4.2.	⁵⁷ Co-Bleomycin-Aktivitäten in den Lymphknoten 1. Ordnung	38
4.4.3.	⁵⁷ Co-Bleomycin-Aktivitäten in den Lymphknoten 2. Ordnung	39

4.4.4.	^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten in den übrigen Organen und Geweben des Kopf-Hals-Bereichs	39
4.5.	Direkte ^{57}Co -Bleomycin-Messung im Rumpf- und Extremitätenbereich	40
5.	DISKUSSION	41
5.1.	Allgemeines	41
5.2.	^{57}Co -Bleomycin-Ausscheidung	45
5.3.	^{57}Co -Bleomycin-Blutplasma Spiegel	46
5.4.	Externe Messung über dem Planum bukkale	51
5.4.1.	Relative ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten	51
5.4.2.	Absolute ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten	53
5.5.	Direkte ^{57}Co -Bleomycin-Messung im Kopf-Hals-Bereich	55
5.6.	Direkte ^{57}Co -Bleomycin-Messung im Rumpf- und Extremitäten-Bereich	63
6.	ZUSAMMENFASSUNG	64
7.	LITERATURVERZEICHNIS	67

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Erst seit den 40er Jahren findet die Chemotherapie zur Behandlung maligner Tumoren zunehmend Anwendung im klinischen Bereich. 1934 konnten DUSTIN und LITS das Cholchizin, ein Alkaloid der Herbstzeitlosen, als Mitosegift charakterisieren; die zytotoxischen Wirkungen von Schwefel- und Stickstofflost, Bestandteile der Grün- und Gelbkreuzgase des 1. Weltkrieges, wurden erkannt. Diese Beobachtungen sowie erste Erfahrungen mit Oestrogenen und Androgenen bei der Behandlung von Prostata- (HUGGINS und HOGDES, 1941) und Mamma-Karzinomen (LOESER, 1939) und Remissionen bei kindlicher akuter Leukämie mit Aminopterin (FARBER et al., 1948) förderten den Einsatz chemotherapeutischer Medikamente bei malignen Erkrankungen.

Inzwischen wurden zahlreiche Zytostatika mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen entwickelt. Alle diese Substanzen weisen zwei Nachteile auf. Zum einen wird lediglich eine konstante Fraktion von Tumorzellen zerstört. Zumeist werden nur Zellen, die sich in bestimmten für das jeweilige Chemotherapeutikum sensiblen Phasen des Zellzyklus befinden, geschädigt. Zum anderen zeigen diese Substanzen alle eine mangelnde Selektivität gegenüber malignen Zellen. Grundsätzlich wirken sie auf jedes mitotische Gewebe, insbesondere auf schnell proliferierende normale Wechselgewebe wie Knochenmark, Darmepithel und Haarfollikel (GOODMAN und GILMAN, 1980). Um die therapeutische Breite der verschiedenen antineoplastisch wirksamen Substanzen zu verbessern, wurden sowohl die Applikationsart als auch die Applikationsdauer variiert.

Ziel unterschiedlicher Applikationsarten ist es, hohe Konzentrationen am geforderten Wirkungsort und niedrige Konzentrationen im übrigen Organismus zu erhalten, um dadurch therapeutische Effekte zu erhöhen und systemische Nebenwirkungen zu reduzieren. Neben der systemischen Gabe antineoplastischer Medikamente wurde daher über intraarterielle



Infusion (HUNTINGTON et al., 1973), intrapleurale und intraperitoneale Instillation (PALLADIN et al., 1976; ALBERTS et al., 1979) und intratumorale Injektion (PILLAT et al., 1960) berichtet.

Durch Veränderung der Applikationsdauer wird versucht, der Zellzyklusphasenspezifität zahlreicher antineoplastischer Substanzen Rechnung zu tragen. Kontinuierliche Infusion anstatt Injektion bei gleichbleibender Gesamtdosis wurde für einzelne zyklusphasenspezifische Chemotherapeutika empfohlen, um die Anzahl angreifbarer Tumorzellen und damit den therapeutischen Effekt der Chemotherapie zu erhöhen (KRKOFF et al., 1977). Einige Substanzen verursachen bei kontinuierlicher Infusion einen Wachstumsstop in einer bestimmten Zyklusphase und ermöglichen durch diesen Synchronisierungseffekt einem anderen Zytostatikum die Vernichtung einer grossen Anzahl von Tumorzellen.

Für die Therapie von Plattenepithel-Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich wurden in den letzten zehn Jahren mehrere Zytostatika eingesetzt, unter anderem auch Bleomycin.

Bleomycin wurde 1962 von UMEZAWA et al. als Fermentationsprodukt von *Streptomyces verticillus* isoliert. Bleomycin verursacht Strangbrüche der DNA-Helix und hat sich als wirksam vor allem gegen Lymphome, Hodenkarzinome und verschiedene Plattenepithelkarzinome erwiesen. In der G_2 - und M-Phase scheinen die Zellen besonders empfindlich gegenüber Bleomycin zu sein. Auch wird Bleomycin eine blockierende Wirkung des Zellzyklus am S- G_2 -Übergang zugeschrieben, wodurch eine Synchronisierung von Tumorzellen bei kontinuierlicher Infusion möglich erscheint (BARRANCO et al., 1973).

Bislang wurden Bleomycin und andere Zytostatika zur Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich meist systemisch als intravenöse Infusion oder Injektion eingesetzt. In den letzten Jahren sind aber auch einige Versuche unternommen worden, mittels der intraarteriellen Applikationsart die chemotherapeutische Behandlung dieser Tumoren zu regiona-

lisieren (HUNTINGTON et al., 1973; BERTINO et al., 1973; BITTER, 1973; HÖLTJE et al., 1974; CURIONI und QUADU, 1978; MATRAS et al., 1979). Die genannten Autoren erhofften sich durch die Gabe der Medikamente in ein den Tumor versorgendes Gefäß eine größere Menge in der Tumorregion gebundene Wirksubstanz sowie eine gleichzeitige Reduzierung der systemischen Allgemeinbelastung.

Der angenommene verstärkte zytostatische Effekt auf den Tumor bei gleichzeitig geringeren toxischen Nebenwirkungen hat sich aber bisher durch klinische Ergebnisse nicht bestätigen lassen. Auch ist die intraarterielle Chemotherapie bislang nur unzureichend experimentell abgesichert. 1980 veröffentlichte tierexperimentelle Untersuchungen im Schafsmodell sprachen gegen die intraarterielle Chemotherapie mit Bleomycin. Nach Injektion des ^{57}Co -markierten Zytostatikums in die A. carotis externa und die A. temporalis superficialis wurde im Vergleich zur intravenösen Injektion weder eine signifikant erhöhte Anreicherung des Zytostatikums in einem hypothetischen Tumoreal, noch eine verringerte Allgemeinbelastung festgestellt (BIER et al., 1980).

In der vorliegenden Arbeit soll diese Thematik durch erneute kinetische Untersuchungen mit ^{57}Co -Bleomycin im Schafsmodell weiter abgeklärt werden. In Ergänzung zu einer weiteren Arbeit von BIER et al. (in Vorbereitung), der den Einfluß der Applikationsart (lokal, intraarteriell, systemisch) auf das kinetische Verhalten von ^{57}Co -Bleomycin nach Bolusinjektion prüfte, soll hier festgestellt werden, ob bei 6-stündiger kontinuierlicher Infusion die verschiedenen Infusionsarten eine unterschiedliche Ausscheidungskinetik und differente Blutplasmaaktivitäten des markierten Zytostatikums zur Folge haben. Die so ermittelten Daten zur Allgemeinbelastung des Organismus lassen Rückschlüsse auf die systemische Toxizität intraarteriell infundierter Zytostatika im Vergleich zu anderen Infusionsformen zu.

Des Weiteren soll mit dieser Arbeit festgestellt werden, ob unterschiedliche ia. Infusionsarten im Vergleich zur systemischen bzw. lokalen Gabe zu höheren Zytostatika-Konzentrationen am gewünschten Wirkungsort führen. Dazu wurden die ⁵⁷Co-Bleomycin-Aktivitäten über einem hypothetischen Tumorareal (Planum bukkale) während des gesamten Versuchszeitraums am lebenden Tier ermittelt. Nach Tötung der Tiere wurden die ⁵⁷Co-Bleomycin-Konzentrationen im hypothetischen Tumorareal, den dazugehörigen drainierenden Lymphknoten 1. und 2. Ordnung sowie den übrigen Geweben und Organen bestimmt.

Das benutzte Experimentalsystem hat den Nachteil, daß für Schafe keine transplantierbaren Tumoren zur Verfügung stehen.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Tiere

Weibliche Merino-Landschafe mit einem Körpergewicht zwischen 45 und 55 kg wurden vom Tierzuchtinstitut Winkelmann, Paderborn, Deutschland, bezogen.

Die Tiere gelangten am Tage des Versuches nüchtern auf den Operationstisch.

2.2. Bleomycin

Lyophilisiertes Bleomycin-Sulfat (15 mg/Ampulle) wurde von der Fa. Heinrich Mack, Illertissen, Deutschland, bezogen.

2.3. Radioaktive Markierung

15 mg lyophilisiertes Bleomycin-Sulfat wurden in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und bei Raumtemperatur mit $^{57}\text{CoCl}_2$ in 0,5N HCL (1 mCi/ml; Thomas-Phillips Duphar, Düsseldorf, Deutschland) inkubiert. Durch Dünnschichtchromatographie mit anschließender Direktmessung im Dünnschicht-Scanner (Berthold, Wildbad, Deutschland) wurde die Markierung auf ungebundenes $^{57}\text{CoCl}_2$ geprüft. Für alle Markierungen war mehr als 98% des $^{57}\text{Co}^{++}$ an Bleomycin gebunden. Die Lösungen wurden sofort nach ihrer Herstellung verbraucht. Durch das genannte Markierungsverfahren wird die chemische Struktur von Bleomycin nicht verändert. Es kommt nicht zu einer chemischen Bindung von $^{57}\text{Co}^{++}$, vielmehr zur Bildung eines ^{57}Co -Bleomycin-Chelat-Komplexes, der sowohl In-vivo als auch In-vitro stabil ist (KONO et al., 1977; van de POLL et al., 1976)

2.4. Radioaktivitätsmessung

2.4.1. Externe Messung

Um die ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten über dem hypothetischen Tumoreal im Planum bukkale während des gesamten Versuchs-

zeitraumes zu erfassen, wurden kontinuierliche externe Messungen durchgeführt. Ein NaJ-Kristall (Baird Atomic, Den Haag, Niederlande), durch einen Kollimator mit zylindrischer Bohrung (Durchmesser: 3 cm) abgeschirmt, wurde dazu verwandt und unter definierten geometrischen Bedingungen (Entfernungsabstand Planum bukkale - Kollimator: 3 cm; Raumwinkel Planum bukkale - Szintillationsdetektor: 90°) eingestellt. NaJ-Kristall sowie ein Photomultiplier, ein Vor- und Linearverstärker und ein Diskriminator (alle Instrumente von Baird Atomic) transformierten die einfallende Strahlung in meßbare Impulse, die von einem Ratemeter (Baird Atomic) und einem Schreiber (Linseis, Selb, Deutschland) kontinuierlich registriert wurden. Die so aufgezeichneten Impulse waren ein relatives Maß für die ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten in der hypothetischen Tumorregion, da sie sich proportional zur Energie der im NaJ-Kristall absorbierten Quanten verhielten.

Um eine Verfälschung der Meßergebnisse durch benachbarte Strahlungsquellen (Zunge, kontralaterales Planum bukkale) zu verhindern, erhielten die Tiere eine Bleiabschirmung (1 cm) parabukkal in der Mundhöhle.

Die in der 360. Minute bei 6-stündiger ^{57}Co -Bleomycin-Infusion ermittelten Höchstwerte wurden - nach Korrektur entsprechend der Background-Messung - als 100% definiert.

Die Relativwerte der externen ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten wurden in Absolutwerte umgerechnet. Da die 100%-Werte der 360-Minuten-Messungen den absoluten ^{57}Co -Bleomycin-Konzentrationen im Planum bukkale, festgestellt bei der direkten Messung (s. unten) unmittelbar nach Tötung der Tiere, entsprachen, konnten auch die Absolutwerte für alle übrigen Meßzeitpunkte rechnerisch ermittelt werden.

2.4.2. Direkte Messung

Nach Feuchtgewichtbestimmung wurden die Aktivitäten von Urin, Blutplasma und Gewebeproben im Bohrloch eines NaJ-Kristalls (Baird Atomic) unter definierten geometrischen Bedingungen gemessen. Um Füllhöhen-abhängige Fehlmessungen zu vermeiden, wurde das Höchstgewicht der Gewebeproben auf 1.500 mg festgelegt und entsprach somit einer maximalen Füllhöhe von 15 mm im Reagenzglas. Alle Messungen wurden entsprechend der Background-Zählung korrigiert. Die Ergebnisse sind für Blut- und Gewebeproben als Prozent der infundierten Aktivität pro 1 % Körpergewicht angegeben, um bei unterschiedlichem Körpergewicht der Einzeltiere vergleichbares Zahlenmaterial zu erhalten.

Die Urinaktivität wurde als Prozent der infundierten ^{57}Co -Bleomycin-Gesamtdosis bestimmt.

2.5. Statistik

Die Ergebnisse wurden mit dem Wilcoxon-Test überprüft. Unterschiede wurden mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $2\alpha < 5\%$ als signifikant bewertet. Außerdem wurden die Medianwerte ($\tilde{x}$), die 20er (x_{20}) und die 80er (x_{80}) Perzentilen bestimmt.

3. EXPERIMENTELLES VORGEHEN

3.1. Zusammenstellung der Versuchstiergruppen

Analog der Anzahl verschiedener Applikationsvarianten des verwendeten Zytostatikums wurden 5 Gruppen mit jeweils 5 Tieren benötigt.

3.2. Durchführung der Narkose

Die Narkose wurde durch Injektion eines Barbiturats in eine Ohrvene eingeleitet und als Intubationsnarkose über den gesamten Versuchszeitraum von 6 Stunden fortgesetzt.

Jedes Tier erhielt während des Versuches über einen V. jugularis-Katheter 1 ml physiologische NaCl-Lösung/min.

Unmittelbar nach Versuchsende wurden die Schafe getötet.

3.3. Wahl der hypothetischen Tumorregion

Das rechte Planum bukkale der Mundhöhle wurde als hypothetischer Tumorort angenommen. Diese Region wird in folgender Sequenz durch arterielle Gefäße versorgt: A. carotis externa - A. temporalis superficialis - A. transversa faciei.

Während der Ln. submandibularis und der Ln. parotidicus die drainierenden Lymphknoten erster Ordnung darstellen, wird der Ln. retropharyngicus lateralis als drainierender Lymphknoten zweiter Ordnung bezeichnet (Abb. 1).

3.4. ⁵⁷Co-Bleomycin-Applikation

In fünf verschiedenen Applikationsarten wurde wässriges ⁵⁷Co-Bleomycin als 6-stündige Dauerinfusion verabreicht:

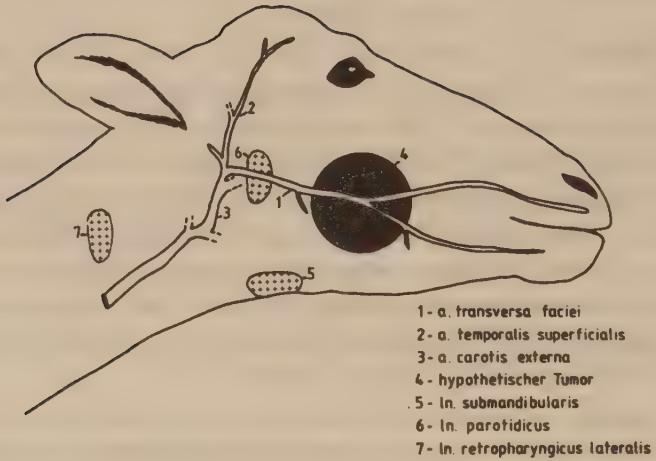


Abb. 1:

Hypothetische Tumorregion (4) im Planum bukkale am Schafkopf mit arterieller Blutgefäßversorgung (1 - 3) und drainierenden Lymphknoten erster (5, 6) und zweiter (7) Ordnung.

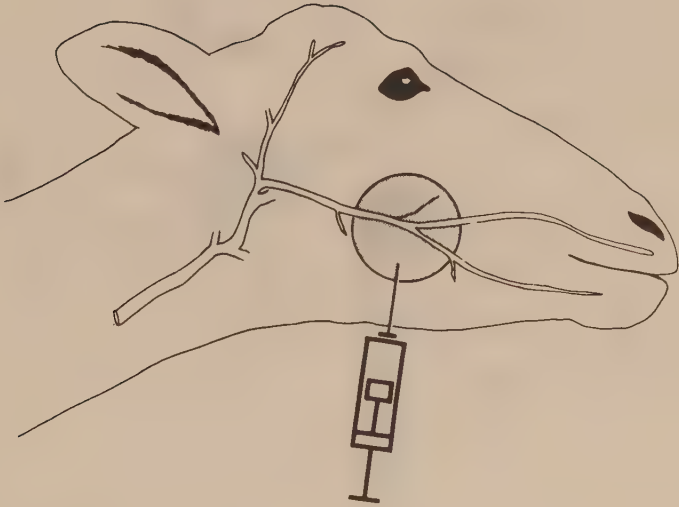


Abb. 2:
Submuköse ^{57}Co -Bleomycin-Applikation in das
Planum bukkale (hypothetische Tumorregion).

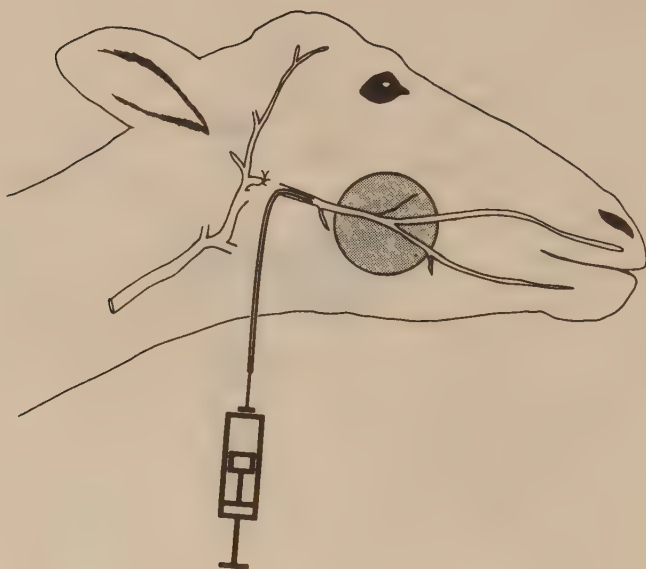


Abb. 3:

Intraarterielle ^{57}Co -Bleomycin-Applikation in
die A. transversa faciei.



Abb. 4:
Intraarterielle ^{57}Co -Bleomycin-Applikation in
die A. temporalis superficialis.

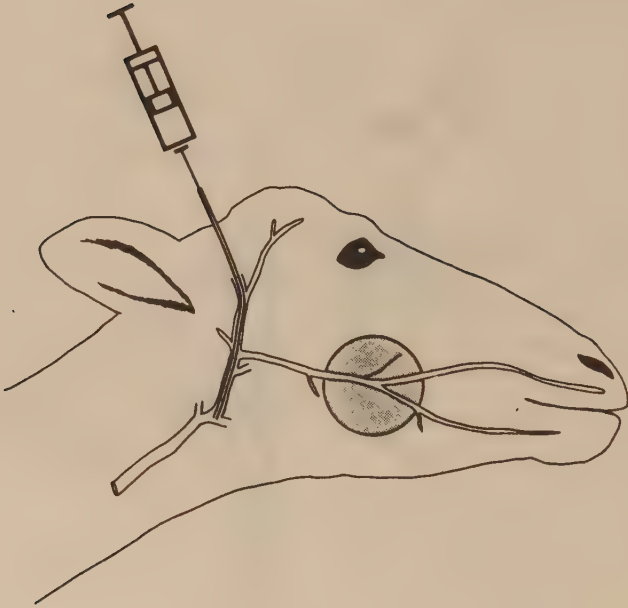


Abb. 5:
Intraarterielle ^{57}Co -Bleomycin-Applikation in
die A. carotis externa.

Alle Tiere erhielten 15 mg ^{57}Co -Bleomycin mit einer Gesamtaktivität von 180 μCi , also durchschnittlich 0,3 mg ^{57}Co -Bleomycin/kg Körpergewicht bei einem individuellen Tiergewicht zwischen 45 und 55 kg. Durch die Einführung der Bezugsgröße % Aktivität / 1 % Körpergewicht war ein direkter Vergleich der absoluten ^{57}Co -Bleomycin Aktivitäten pro Gewichtseinheit Blutplasma oder Gewebe bei variierendem Gesamtkörpergewicht möglich. Das Infusionsvolumen konnte nicht für alle Versuchsgruppen konstant gehalten werden. Während den Gruppen II bis V die angegebene Substanzmenge in 180 ml physiologischer Kochsalzlösung verabreicht wurde, konnte bei der Gruppe I aufgrund des begrenzten submukösen Raumes nur ein Volumen von 36 ml über den Versuchszeitraum von 6 Stunden infundiert werden.

Vor Beginn der Infusion wurde die korrekte Katheterlage bei allen Tieren der Gruppen II, III und IV durch Injektion von 2,5%igem Patentblau (Byk Gulden, Konstanz, Deutschland) geprüft. Das entsprechend der Katheterlage zu erwartende Perfusionsareal färbte sich stets korrekt an.

3.5. ^{57}Co -Bleomycin-Ausscheidungs-Messung

Der Urin wurde mit einem Blasenkatheter über 6 h gesammelt und diesem Sammelurin der bei der anschließenden Sektion vorgefundene Blasenrestharn hinzugefügt. Danach wurde die Aktivität bestimmt und in % der infundierten ^{57}Co -Bleomycin-Gesamtdosis angegeben.

3.6. ^{57}Co -Bleomycin-Blutplasma-Messung

Über einen Vena cava inferior-Katheter wurde nach 1, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 und 360 min jeweils 1 ml Blut entnommen und die Blutplasma-Aktivität von ^{57}Co -Bleomycin ermittelt.

3.7. Externe ^{57}Co -Bleomycin-Messung über dem Planum bukkale

Während des ganzen 6-stündigen Versuchszeitraums wurden über dem hypothetischen Tumorareal im rechten Planum bukkale externe ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitätsmessungen durchgeführt. Die in der

360. Minute, also am Endpunkt der Dauerinfusion markierten Bleomycins registrierten Höchstwerte wurden gleich 100% gesetzt. Somit ließen sich die Relativwerte (in %) auch für jeden anderen Versuchszeitpunkt bestimmen und anschließend in Absolutwerte umrechnen (s. oben).

3.8. Direkte ⁵⁷Co-Bleomycin-Gewebe-Messung

Unmittelbar nach Tötung und Sektion der Versuchstiere wurden die Aktivitäten folgender feuchtgewogener Gewebe und Organe bestimmt:

Kopf-Hals-Bereich: Planum bukkale ipsilateral (hypothetische Tumorregion) und kontralateral, Ln. submandibularis ipsilateral und kontralateral, Ln. parotidicus ipsilateral und kontralateral, Ln. retropharyngicus lateralis ipsilateral und kontralateral, Nase ipsilateral und kontralateral, Zunge ipsilateral und kontralateral, Gehirn, Schilddrüse.

Rumpf- und Extremitätenbereich: Muskulatur, Haut, Knochen, Knochenmark, Fett, Lymphknoten, Herz, Lunge, Magen, Pankreas, Leber, Gallenblase, Gallensekret, Milz, Dünndarm, Dickdarm, Faeces, Niere, Nebenniere, Harnblase, Uterus.

Aus der hypothetischen Tumorregion wurden 10, aus allen anderen Geweben bzw. Organen und Organhälften 5 Proben entnommen.

4. VERSUCHSERGEBNISSE

4.1. ⁵⁷Co-Bleomycin-Ausscheidung

Im ausgeschiedenen Urin der Tiere wurde die ⁵⁷Co-Bleomycin-Aktivität gemessen. Die Ergebnisse sind in Abb. 6 dargestellt. Unmittelbar nach Ende der 6-stündigen ⁵⁷Co-Bleomycin-Infusion und Tötung der Schafe betrug die Ausscheidung für die Gruppe I (Planum bukkale) $\bar{x}$ = 31%, Gruppe II (A. transversa faciei) $\bar{x}$ = 44%, Gruppe III (A. temporalis superficialis) $\bar{x}$ = 51%, Gruppe IV (A. carotis externa) $\bar{x}$ = 55% und Gruppe V (Vena saphena) $\bar{x}$ = 50%. Gegenüber der Versuchsgruppe I war zwar die ⁵⁷Co-Bleomycin-Urin-Aktivität der Gruppe II um den Faktor 1.4, der Gruppe III um den Faktor 1.7, der Gruppe IV um den Faktor 1.8 und der Gruppe V um den Faktor 1.6 erhöht, signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Versuchsgruppen ließen sich jedoch nicht nachweisen.

4.2. ⁵⁷Co-Bleomycin-Blutplasmaspiegel

Die ⁵⁷Co-Bleomycin-Plasmaspiegel wurden in festgelegten Zeitabständen 14 Mal während der Versuchsdauer von 360 Minuten bestimmt. Die ⁵⁷Co-Bleomycin-Aktivitätswerte für alle fünf unterschiedlichen Applikationsformen sind in Tab. 1 gezeigt. Die daraus resultierenden Konzentrations-Zeit-Kurven wurden in Abb. 7 aufgezeichnet.

Gegenüber der intraarteriellen (Gruppe II - IV) und der intravenösen (Gruppe V) Infusion von ⁵⁷Co-Bleomycin ließ sich während der submukösen Applikation (Gruppe I) von der 2. bis zur 300. Versuchsminute signifikant ($2\alpha < 0,05$) niedrigere ⁵⁷Co-Bleomycin-Blutplasma-Aktivitäten nachweisen.

Keinerlei signifikante Unterschiede wurden hingegen zwischen den drei ia. Verabreichungsformen (Gruppe II - IV) und der iv. Gabe (Gruppe V) festgestellt; ihre ⁵⁷Co-Bleomycin-Blut-

plasma-Aktivitäten wichen während des gesamten Versuchszeitraumes zu allen Meßzeitpunkten nur minimal voneinander ab. Dies wird sowohl in den entsprechenden Konzentrations-Zeit-Verläufen (Abb. 7) als auch an Hand ihrer Integrale (Tab. 2) deutlich. Die Integrale unter den Konzentrations-Zeit-Kurven der Gruppen II - V differierten nicht, während sie im Vergleich zu dem Integral unter der Konzentrations-Zeit-Kurve der Gruppe I um den Faktor 1.5 bis 1.6 größer waren.

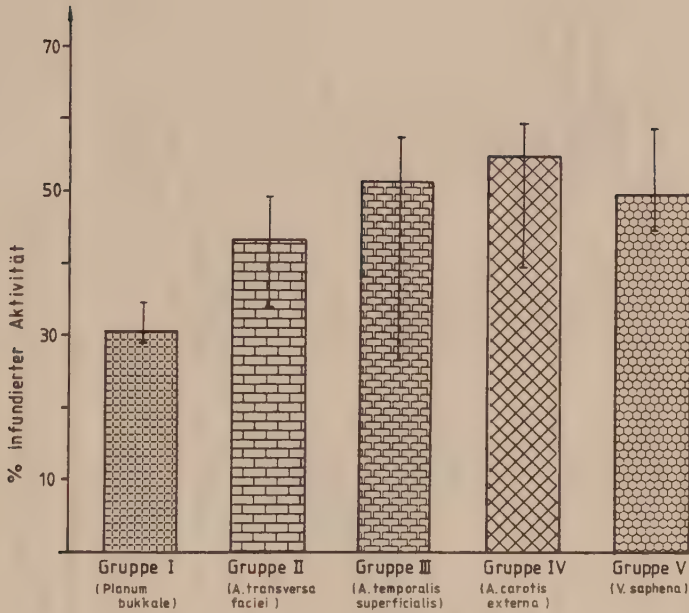


Abb. 6:

^{57}Co -Bleomycin-Ausscheidung im Urin¹⁾.

- 1) Fünf Tiere/Gruppe; 0,3 mg ^{57}Co -Bleomycin/kg Körpergewicht; Medianwert mit 20er und 80er Perzentile in % infundierter Dosis 6 h nach Applikation

Tabelle 1:
57Co-Bleomycin-Blutplasmaspiegel in der V. cava inferior¹⁾

Versuchsgruppe Infusionsart	I sm. Planum bukkale	II ia. A. transversa faciei	III ia. A. temporalis superficialis	IV ia. A. carotis externa	V iv. V. saphena
1 ²⁾	0,007 ³⁾	0,021	0,023	0,017	0,039
2	0,004 - 0,012	0,021 - 0,028	0,009 - 0,041	0,013 - 0,025	0,030 - 0,044
4	0,011	0,033	0,051	0,047	0,065
6	0,004 - 0,018	0,029 - 0,054	0,043 - 0,056	0,046 - 0,060	0,039 - 0,066
8	0,005	0,055	0,099	0,091	0,105
10	0,005 - 0,018	0,044 - 0,091	0,084 - 0,106	0,090 - 0,103	0,080 - 0,110
15	0,017	0,092	0,128	0,122	0,130
30	0,016 - 0,024	0,082 - 0,138	0,124 - 0,154	0,114 - 0,131	0,123 - 0,131
60	0,019	0,141	0,160	0,142	0,159
120	0,017 - 0,029	0,101 - 0,152	0,158 - 0,181	0,139 - 0,158	0,153 - 0,163
180	0,032	0,136	0,215	0,172	0,183
240	0,008 - 0,033	0,134 - 0,184	0,186 - 0,220	0,162 - 0,173	0,181 - 0,197
300	0,062	0,190	0,253	0,230	0,242
360	0,041 - 0,091	0,180 - 0,234	0,248 - 0,276	0,221 - 0,246	0,225 - 0,243
	0,095	0,339	0,369	0,350	0,326
	0,068 - 0,111	0,329 - 0,344	0,367 - 0,447	0,330 - 0,390	0,325 - 0,361
	0,160 - 0,212	0,500 - 0,546	0,555 - 0,596	0,491 - 0,594	0,522 - 0,540
	0,410	0,796	0,828	0,687	0,810
	0,379 - 0,430	0,775 - 0,807	0,797 - 0,842	0,671 - 0,795	0,788 - 0,813
	0,588	0,945	0,955	0,885	0,954
	0,581 - 0,603	0,925 - 1,034	0,888 - 0,958	0,880 - 0,974	0,950 - 1,005
	0,748	1,095	1,070	1,206	1,029
	0,731 - 0,774	0,987 - 1,187	0,973 - 1,166	1,030 - 1,283	1,015 - 1,167
	0,876	1,250	1,048	1,149	1,181
	0,870 - 0,939	1,155 - 1,256	1,034 - 1,109	1,111 - 1,322	1,066 - 1,230
	1,063	1,313	1,166	1,164	1,264
	0,976 - 1,068	1,299 - 1,364	1,057 - 1,206	1,097 - 1,362	1,221 - 1,269

1) Fünf Tiere/Gruppe; 0,3 mg 57Co-Bleomycin/kg Körpergewicht $\pm$ 180 μ Ci pro Tier

2) Zeit in Minuten während der 57Co-Bleomycin-Infusion

3) Medianwerte ($\bar{x}$) mit 20er und 80er Perzentile in % der infundierten Dosis/1% Körpergewicht

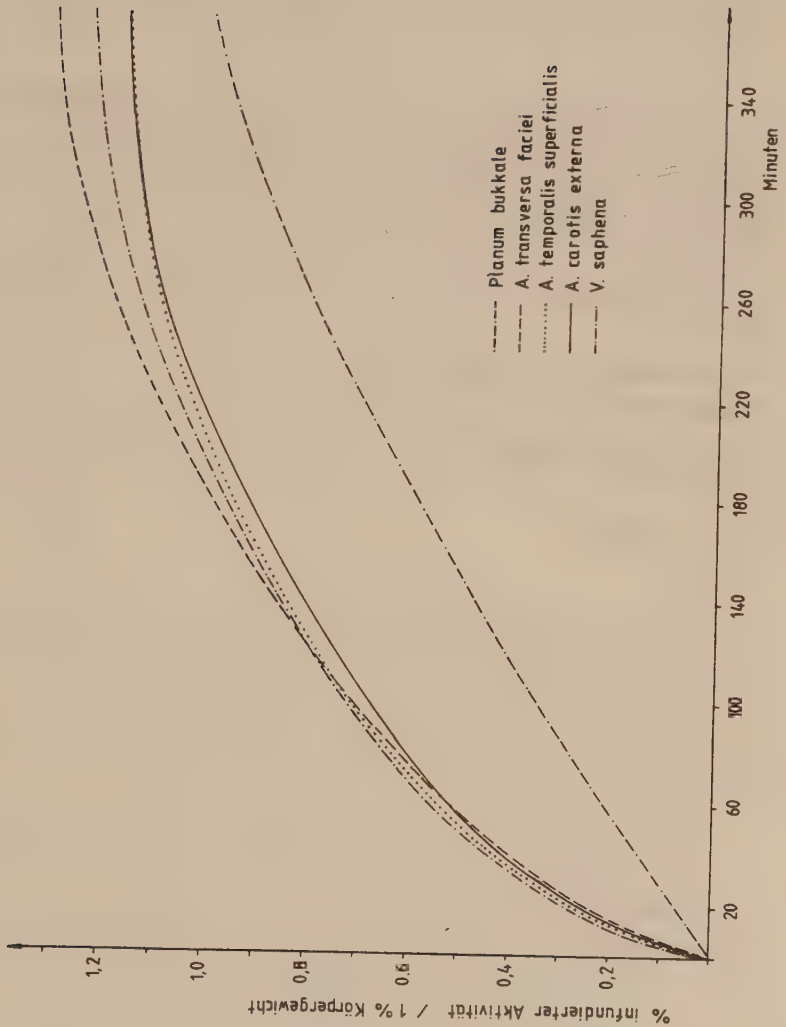


Abb. 7:

^{57}Co -Bleomycin-Blutplasma-Aktivität in der Vena cava inferior¹⁾.

1) Fünf Tiere/Gruppe; 0,3 mg ^{57}Co -Bleomycin/kg Körpergewicht;
Medianwerte ($\bar{x}$) aus Tab. 1

Tabelle 2:

Integrale der Konzentrations-Zeit-Kurven für ^{57}Co -Bleomycin
im Blutplasma

Applikationsart	Integrale
-----------------	-----------

sm. Planum bukkale (Gruppe I)	189
ia. A. transversa faciei (Gruppe II)	303
ia. A. temporalis superficialis (Gruppe III)	293
ia. A. carotis externa (Gruppe IV)	290
iv. V. saphena (Gruppe V)	296

4.3. Externe Messung über dem Planum bukkale

4.3.1. Relative ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten

Für die einzelnen Versuchsgruppen ist der relative Anstieg der ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten über dem hypothetischen Tumorareal in Abb. 8 dargestellt. Abgesehen von einem geringfügig steileren prozentualen Anstieg in den ersten 30 Versuchsminuten für die Tiere, die das Medikament über die A. temporalis superficialis (Gruppe III) und die A. carotis externa (Gruppe IV) erhielten, nahmen die Kurven der relativen ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten aller Gruppen einen nahezu parallelen Verlauf. Der relative Aktivitätsgewinn über der hypothetischen Tumorregion nahm für alle Versuchsgruppen in der Initialphase rasch zu, während die Kurven terminal abflachten und nur noch einen geringen Anstieg radioaktiven Bleomycins verzeichneten.

4.3.2. Absolute ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten

Für die einzelnen Versuchsgruppen ist der absolute Anstieg der ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten in der hypothetischen Tumorregion in Abb. 9 dargestellt. Über den gesamten Versuchszeitraum von 360 Minuten imponierte die Versuchsgruppe I (Planum bukkale) mit signifikant ($2\alpha < 0,01$) höheren ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten gegenüber allen anderen Gruppen (II - V). Für die Gruppe II (A. transversa faciei) ergaben sich über die gesamte Dauer der Versuches signifikant ($2\alpha < 0,01$) höhere Aktivitäten nur gegenüber der Gruppe V (V. saphena) sowie ab der 30. Minute gegenüber der Gruppe IV (A. carotis externa) bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $2\alpha < 0,05$, während im Vergleich zu der Gruppe III (A. temporalis superficialis) keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten. Zwischen den Versuchsgruppen III (A. temporalis superficialis) und IV (A. carotis externa) wurden keine signifikanten Unterschiede ermittelt. Beide letztgenannten Versuchsgruppen wiesen gegenüber der

Versuchsgruppe V (V. saphena) lediglich in der 1. Minute signifikant ($2\alpha < 0,01$) höhere Absolutwerte in der hypothetischen Tumorregion auf.

Die unterschiedlichen ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten der einzelnen Versuchsgruppen werden durch die Integrale (Tabelle 3) unter den Konzentrations-Zeit-Kurven (Abb. 9) noch deutlicher. Im Vergleich mit der Versuchsgruppe V (V. saphena) war das Integral der Gruppe IV (A. carotis externa) um den Faktor 1.1, der Gruppe III (A. temporalis superficialis) um 1.5, der Gruppe II (A. transversa faciei) um 2.2 und der Gruppe I (Planum bukkale) um 117.7 erhöht.

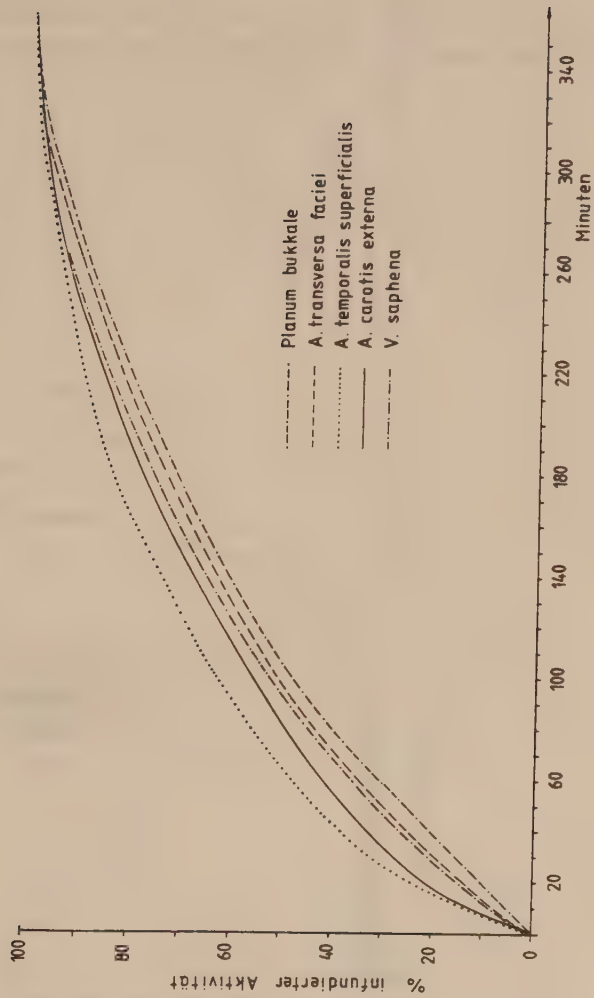


Abb. 8:
Relative ^{57}Co -Bleomycin-Aktivität in der hypothetischen
Tumorregion (Planum bukkale).

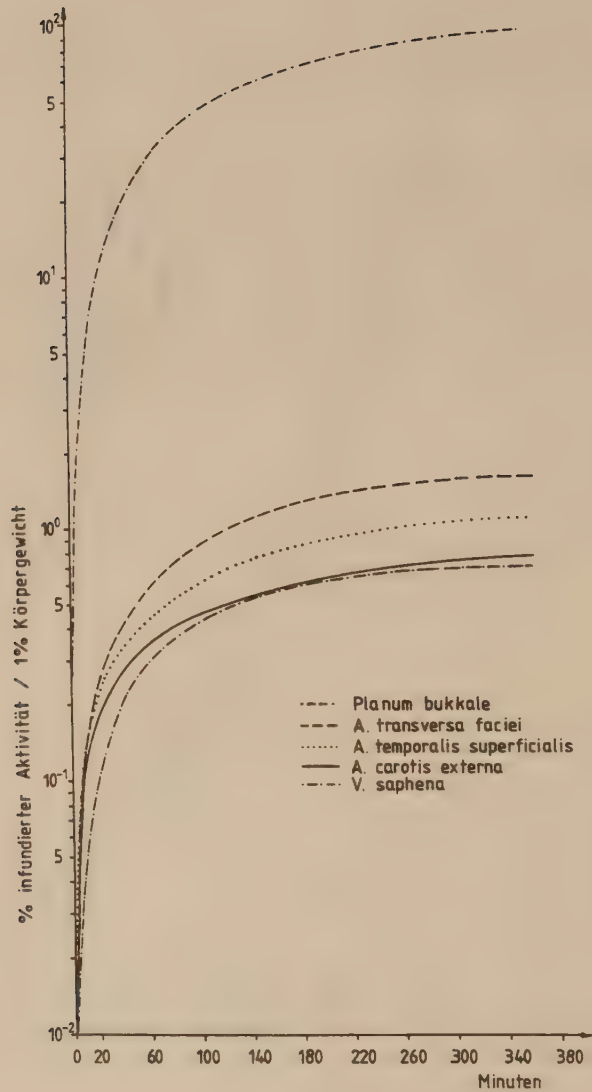


Abb. 9:

Absolute ^{57}Co -Bleomycin-Aktivität in der hypothetischen Tumorregion (Planum bukkale).

Tabelle 3:

Integrale (Absolutwerte) der Konzentrations-Zeit-Kurven für
⁵⁷Co-Bleomycin im hypothetischen Tumoreal (Planum bukkale)

Applikationsart	Integrale
sm. Planum bukkale (Gruppe I)	20.748
ia. A. transversa faciei (Gruppe II)	382
ia. A. temporalis superficialis (Gruppe III)	267
ia. A. carotis externa (Gruppe IV)	191
iv. V. saphena (Gruppe V)	176

4.4. Direkte ^{57}Co -Bleomycin-Messung im Kopf-Hals-Bereich

Eine Übersicht über die ^{57}Co -Bleomycin-Gewebeverteilung im Kopf-Hals-Bereich nach 6-stündiger Infusion wird für die fünf verschiedenen Applikationsvarianten in Tabelle 4 gegeben.

In Abbildung 10, 11 und 12 sind die Werte für die hypothetische Tumorregion, den ipsilateralen Ln. submandibularis und den ipsilateralen Ln. parotidicus graphisch dargestellt.

4.4.1. ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten in der hypothetischen Tumorregion

Für die Versuchsgruppe I (Planum bukkale) wies die ^{57}Co -Bleomycin-Aktivität nach submuköser Gabe signifikant ($2\alpha < 0,01$) höhere Werte in der hypothetischen Tumorregion im Vergleich zu allen anderen Applikationsarten (ia. Gruppe II - IV, iv. Gruppe V) auf. Die Gruppe II (A. transversa faciei) imponierte lediglich durch signifikant ($2\alpha < 0,01$) höhere ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten im hypothetischen Tumorareal gegenüber der Gruppe IV (A. carotis externa) und V (V. saphena). Zwischen den Gruppen III (A. temporalis superficialis), IV (A. carotis externa) und V (V. saphena) war nach 6-stündiger Infusion von radioaktiv markiertem Bleomycin kein statistisch signifikanter Aktivitätsunterschied im rechten Planum bukkale festzustellen.

Der Quotient aus den Medianwerten der sm. und der ia. in die A. transversa faciei infundierten Gruppen (Gruppe I : Gruppe II) betrug 58, während die Quotienten der sm. infundierten Gruppe und der ia. in die A. temporalis superficialis (Gruppe I : Gruppe III), in die A. carotis externa (Gruppe I : Gruppe IV) sowie iv. in die V. saphena (Gruppe I : Gruppe V) infundierten Versuchsgruppen die Werte 85, 121 bzw. 133 hatten und somit um die Faktoren 1.5, 2.1 bzw. 2.3 höher lagen.

Die Quotienten aus den Medianwerten des hypothetischen Tumorareals der ia. in die A. transversa faciei (Gruppe II) und

der ia. in die A. temporalis superficialis (Gruppe II : Gruppe III = 1.5), in die A. carotis externa (Gruppe II : Gruppe IV = 2.1) sowie in die V. saphena (Gruppe II : Gruppe V = 2.3) infundierten Versuchsgruppen lagen dagegen um den Faktor 58 niedriger.

Die Quotienten aus den Medianwerten der Gruppe III (A. temporalis superficialis) und der Gruppe IV (A. carotis externa) bzw. der Gruppe V (V. saphena) hatten die Werte 1.4 bzw. 1.6 und rangierten damit um den Faktor 85 niedriger als die entsprechenden Quotienten der Gruppe I (Planum bukkale) und der Gruppe IV bzw. Gruppe V.

Der Quotient aus den Medianwerten der Gruppe IV (A. carotis externa) und der Gruppe V (V. saphena) betrug 1.1 und wurde von dem entsprechenden Quotienten der Gruppe I (Planum bukkale) und der Gruppe V (V. saphena) um den Faktor 121 übertroffen.

Die ⁵⁷Co-Bleomycin-Aktivitäten des hypothetischen Tumorgebietes waren nur in der Gruppe I (Planum bukkale) und der Gruppe II (A. transversa faciei) gegenüber den jeweiligen kontralateralen Kontrollregionen signifikant ($2\alpha < 0,01$) höher.

Der Quotient aus den Medianwerten des hypothetischen Tumoreareals und der kontralateralen Kontrollregion lag allerdings für die Gruppe I (Quotient: 110) um den Faktor 68.8 höher als der analoge Quotient für die Gruppe II (Quotient: 1.6).

In den Versuchsgruppen III (A. temporalis superficialis), IV (A. carotis externa) und V (V. saphena) imponierten die hypothetischen Tumororte nicht mit statistisch signifikant höheren Werten gegenüber den jeweiligen kontralateralen Kontrollregionen.

Tabelle 4:

⁵⁷Co-Bleomycin-Verteilung im Kopf-Hals-Bereich nach 6-stündiger sm., ia. und iv. Infusion¹⁾

Versuchsgruppe Infusionsart	I sm. Planum bukkale	II ia. A. transversa faciei	III ia. A. temporalis superficialis	IV ia. A. carotis externa	V iv. v. saphena
Hypothetisches Tumorareal (Planum bukkale)	94,0022) 45,567-103,943	1,626 1,618 - 2,962	1,109 0,689 - 1,332	0,776 0,618 - 0,833	0,706 0,678 - 0,762
Planum bukkale (kontralateral)	0,858 0,740 - 0,940	0,986 0,848 - 1,146	0,627 0,621 - 0,777	0,547 0,543 - 0,810	0,835 0,810 - 0,884
Ln. submandibularis (ipsilateral)	18,822 17,154-21,874	1,365 1,273 - 1,989	1,266 1,202 - 1,398	1,004 0,921 - 1,453	0,873 0,864 - 1,041
Ln. submandibularis (kontralateral)	0,842 0,769 - 0,854	1,262 1,118 - 1,271	0,875 0,822 - 1,134	1,019 0,925 - 1,296	0,916 0,838 - 1,063
Ln. parotidicus (ipsilateral)	19,332 9,444-47,031	2,192 1,214 - 2,833	2,164 1,288 - 2,251	1,219 0,970 - 1,268	0,844 0,808 - 1,044
Ln. parotidicus (kontralateral)	1,050 0,806 - 1,299	1,060 0,839 - 1,820	0,804 0,792 - 1,015	1,008 0,879 - 1,215	1,012 0,914 - 1,092
Ln. retropharyngicus (ipsilateral)	0,751 0,718 - 0,784	0,990 0,881 - 1,078	0,734 0,734 - 0,923	0,877 0,749 - 0,981	0,933 0,873 - 1,046
Ln. retropharyngicus (kontralateral)	0,747 0,745 - 0,838	1,062 0,821 - 1,236	0,795 0,743 - 1,034	0,911 0,904 - 0,992	1,144 0,894 - 1,192
Nase (ipsilateral)	1,067 0,935 - 1,140	1,229 1,011 - 1,419	1,082 0,919 - 1,482	1,051 1,036 - 1,184	1,176 1,172 - 1,199
Nase (kontralateral)	0,765 0,719 - 0,861	1,276 1,136 - 1,303	1,053 0,866 - 1,198	1,098 1,071 - 1,105	1,272 1,217 - 1,313
Zunge (ipsilateral)	1,198 1,081 - 1,395	0,794 0,745 - 1,010	0,584 0,530 - 0,750	0,698 0,668 - 0,849	0,719 0,710 - 0,831
Zunge (kontralateral)	0,958 0,881 - 0,969	0,795 0,781 - 0,905	0,600 0,507 - 0,753	0,706 0,610 - 0,890	0,764 0,755 - 0,899
Schilddrüse	0,560 0,538 - 0,765	0,953 0,817 - 0,963	0,679 0,630 - 0,697	0,568 0,428 - 0,635	0,605 0,527 - 0,875
Gehirn	0,044 0,028 - 0,056	0,038 0,038 - 0,046	0,032 0,026 - 0,041	0,043 0,037 - 0,059	0,028 0,025 - 0,029

1) Fünf Tiere/Gruppe; 0,3 mg ⁵⁷Co-Bleomycin/kg Körpergewicht ± 180 µCi pro Tier

2) Medianwerte (x̄) mit 20er und 80er Perzentile in % der infundierten Dosis/1% Körpergewicht

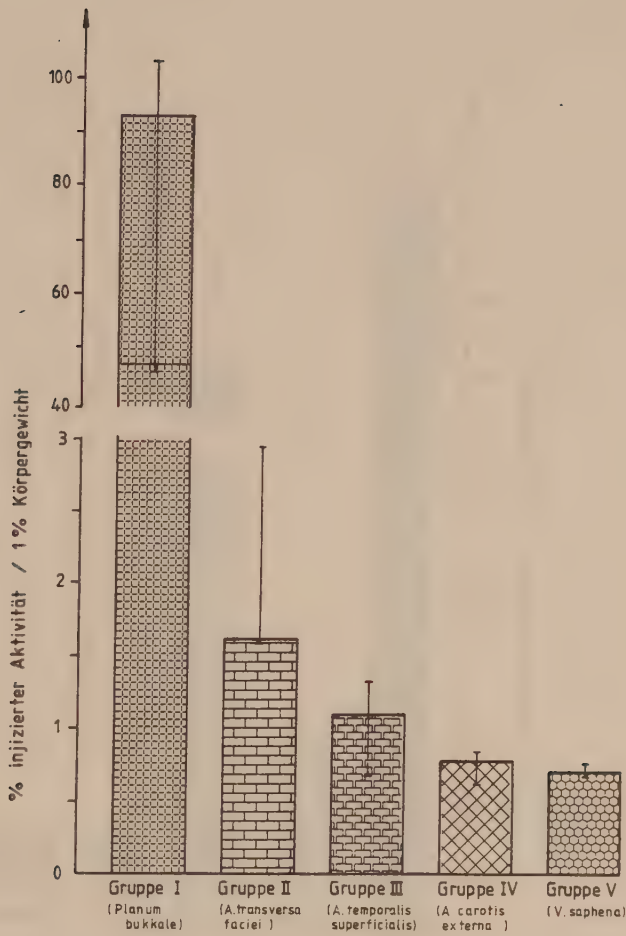


Abb. 10:

^{57}Co -Bleomycin-Aktivität in der hypothetischen Tumorregion.

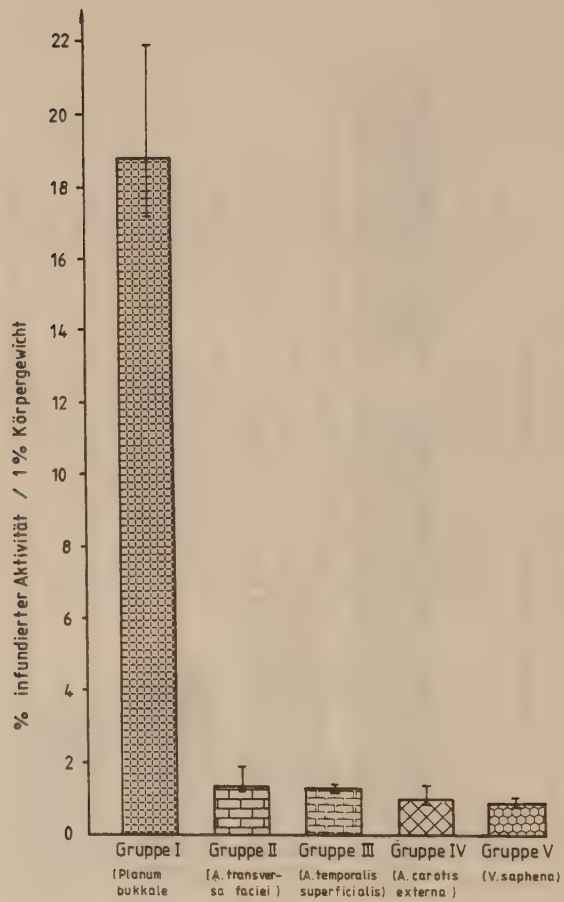


Abb. 11:

^{57}Co -Bleomycin-Aktivität im drainierenden Ln. submandibularis.

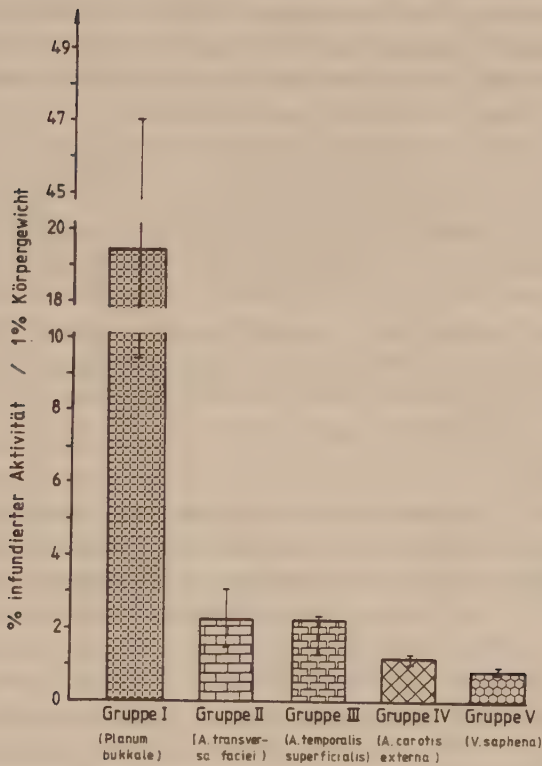


Abb. 12:

⁵⁷Co-Bleomycin-Aktivität im drainierenden Ln. parotidicus.

4.4.2. ⁵⁷Co-Bleomycin-Aktivitäten in den Lymphknoten 1. Ordnung

Nach 6-stündiger Infusion von radioaktiv markiertem Bleomycin wiesen die das hypothetische Tumoreal drainierenden Lymphknoten 1. Ordnung (Ln. submandibularis, Ln. parotidicus) für die Versuchsgruppe I (Planum bukkale) gegenüber den drainierenden Lymphknoten 1. Ordnung aller übrigen Versuchsgruppen (Gruppe II - V) signifikant ($2\alpha < 0,01$) höhere Aktivitäten auf.

Der drainierende Ln. submandibularis der Gruppe II (A. transversa faciei), sowie der drainierende Ln. parotidicus der Gruppe III (A. temporalis superficialis) hatten signifikant ($2\alpha < 0,01$ bzw. $2\alpha < 0,05$) höhere Werte als die entsprechenden Lymphknoten der Gruppe V (V. saphena). Die übrigen das hypothetische Tumorgebiet drainierenden Lymphknoten 1. Ordnung der verschiedenen Versuchsgruppen zeigten untereinander keine statistisch signifikanten Unterschiede; gleiches galt für die Kontroll-Lymphknoten der kontralateralen Seite aller Versuchsgruppen (I - V).

Die Quotienten aus den Medianwerten der sm. infundierten Gruppe (I) und der ia. (Gruppe II - IV) und iv. (Gruppe V) behandelten Gruppen lagen für den drainierenden Ln. submandibularis viel höher (14 - 22) als die entsprechenden Quotienten der ia. in die A. transversa faciei (Gruppe II) und ia. in die A. temporalis superficialis sowie in die A. carotis externa bzw. iv. in die V. saphena (Gruppe III - V) infundierten Gruppen (1.1. - 1.6). Auch die Quotienten für den drainierenden Ln. submandibularis aus den Medianwerten der Gruppe III (A. temporalis superficialis) und den Medianwerten der Gruppe IV (A. carotis externa) bzw. V (V. saphena) (1.3 bzw. 1.5) sowie der Medianwert-Quotient der Gruppe IV (A. carotis externa) und der Gruppe V (V. saphena) (1.2) waren um ein Vielfaches niedriger als die Medianwert-Quotienten der sm. infundierten Gruppe (I) und aller übrigen Versuchsgruppen (II - V). Ähnliches traf ebenfalls auf die Quotienten aus den Medianwerten für den drainierenden Ln. parotidicus zu. Während die Quotienten

der Gruppe I und der Gruppen II bzw. III, IV und V Werte von 9 - 23 annahmen, überstiegen die Quotienten der Gruppe II und der Gruppen III, IV und V, sowie der Gruppe III und der Gruppen IV und V als auch der Gruppe IV und V den Wert von 2.6 nicht. Die Medianwert-Quotienten für den drainierenden Ln. submandibularis bzw. den drainierenden Ln. parotidicus und ihre jeweiligen kontralateralen Kontroll-Lymphknoten innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen betrugen in der Gruppe I (Planum bukkale) 22.4 bzw. 18.4, in der Gruppe II (A. transversa faciei) 1.1. bzw. 2.1, in der Gruppe III (A. temporalis superficialis) 1.4 bzw. 2.7 und in der Gruppe IV (A. carotis externa) 1.0 bzw. 1.2. In der Versuchsgruppe V blieben die entsprechenden Quotienten unter dem Wert von 1.0.

4.4.3 ⁵⁷Co-Bleomycin-Aktivitäten in den Lymphknoten 2. Ordnung

Nach kontinuierlicher Infusion von ⁵⁷Co-Bleomycin wies weder der das hypothetische Tumoreareal drainierende Lymphknoten 2. Ordnung (Ln. retropharyngicus lateralis dext.) noch der kontralaterale Kontroll-Lymphknoten (Ln. retropharyngicus lateralis sin.) statistisch signifikante Aktivitätsunterschiede im Vergleich sämtlicher Versuchsgruppen auf.

4.4.4. ⁵⁷Co-Bleomycin-Aktivitäten in den übrigen Organen und Geweben des Kopf-Hals-Bereichs

Das Zungengewebe der sm. infundierten Tiere (Gruppe I) zeigte gegenüber den ia. in die A. temporalis superficialis behandelten Tieren (Gruppe III) signifikante ($2\alpha < 0,05$) höhere ⁵⁷Co-Bleomycin-Aktivitäten. Der Gehalt der Schilddrüse an radioaktiv markiertem Bleomycin war in der Gruppe II (A. transversa faciei) signifikant ($2\alpha < 0,01$ bzw. 0,05) höher als in der Gruppe I (Planum bukkale) bzw. der Gruppe IV (A. carotis externa).

In den sonstigen Geweben der Kopf-Hals-Region wurden keine signifikanten Unterschiede bei einem Vergleich der fünf Applikationsvarianten untereinander nachgewiesen.

4.5. Direkte ^{57}Co -Bleomycin-Messung im Rumpf- und Extremitäten-Bereich

Die Verteilung markiertem Bleomycins in den Organen und Geweben des Rumpf- und Extremitätenbereichs ist nicht dargestellt.

Beim Vergleich identischer Gewebe und Organe der verschiedenen Gruppen (I - V) war zwar in der Mehrzahl der Proben der Gehalt an radioaktivem Pharmakon bei der Gruppe I (Planum bukkale) am geringsten, jedoch traten statistisch signifikante Unterschiede kaum auf, da die Aktivitätsdifferenzen zu klein ausfielen. Eine eindeutige Rangfolge unter den verschiedenen Gruppen ließ sich deshalb bezüglich des ^{57}Co -Bleomycin-Gehalts nicht ermitteln.

Im Allgemeinen zeichneten sich Haut, Lunge, Leber, Uterus, Niere und Harnblase durch hohe (^{57}Co -Bleomycin-Aktivität $>0,7\%$ der infundierten Dosis/1% Körpergewicht), Magen, Darm, Gallenblase, Nebenniere, Pankreas und Herz durch mittelgradige (^{57}Co -Bleomycin-Aktivität $>0,3 < 0,7\%$ der infundierten Dosis/1% Körpergewicht) und Muskel, Fett, Knochenmark, Knochen und Milz durch geringe (^{57}Co -Bleomycin-Aktivität $<0,3\%$ der infundierten Dosis/1% Körpergewicht) Konzentrationen an radioaktiv markiertem Bleomycin aus. Der geringste Wert der untersuchten Proben wurde in den Faeces (^{57}Co -Bleomycin-Aktivität $<0,15\%$ der infundierten Dosis/1% Körpergewicht) festgestellt.

5. DISKUSSION

5.1. Allgemeines

Die Wirkung eines Pharmakons hängt maßgeblich von seiner Konzentration am Zielort ab. Diesen Ort erreicht das Pharmakon, da es in der Regel an einer anderen Stelle zugeführt wird, erst durch seine Verteilung im Organismus.

Parenteral in das Gefäßsystem verabfolgte Arzneimittel müssen vom intravasalen Raum erst in den interstitiellen und dann in den intrazellulären Raum gelangen.

Sowohl Eigenschaften des Pharmakons als auch Eigenschaften biologischer Membranen und des sie umgebenden Milieus spielen bei der Wanderung zum Wirkort eine Rolle. Lipo- oder Hydrophilie der jeweiligen Substanz, ihre Konzentration und Molekülgröße sowie ihr Ionisierungsgrad und Säure- bzw. Basencharakter einerseits, Anzahl und Dicke der zu überwindenden Lipidmembranen, Menge und Größe ihrer hydrophilen Poren sowie ph-Wert, kolloid-osmotischer und hydrostatischer Druck des umgebenden Milieus andererseits fördern oder behindern die Diffusion, Filtration, den aktiven Transport und sonstige Passagemöglichkeiten des Pharmakons durch die Verteilungsräume. Ausscheidung und Biotransformation, aber auch Plasmaeiweißbindung und Speicherung im Muskel- und Fettgewebe beeinflussen die Konzentration eines Stoffes am Wirkort ebenso wie eine organ- oder gewebsspezifische Affinität.

Auch Applikationsart und -dauer können sich auf den Wirkstoffgehalt am Zielort auswirken. Bei rascher intravasaler Injektion kann z.B. ein großer nicht gebundener, also diffusionsfähiger Anteil eines Pharmakons trotz starker Plasmaeiweißbindung infolge einer relativ hohen Konzentrationswelle im strömenden Blut ins Zielgebiet gebracht werden, während die kontinuierliche intravasale Infusion bei einem Pharmakon mit relativ schneller Ausscheidung und Biotransformation die dauerhafte Aufrechterhaltung eines Konzentrationsgradienten zwischen

intravasalem Raum und Zielorgan ermöglicht. So kann je nach erforderlicher Präsenzdauer oder notwendigen Spitzenkonzentrationen der Substanz am Wirkort entweder Infusion oder Injektion indiziert sein. Die direkte Gabe eines Arzneimittels ins Gewebe hat dort über längere Zeit eine hohe Konzentration zur Folge, weil die Substanz erst durch die obengenannten Verteilungsräume in benachbarte Blut- und Lymphgefäße gelangen muß, um systematisch wirksam zu werden. Die Geschwindigkeit dieses Vorgangs ist wiederum abhängig vom Konzentrationsgradienten sowie den Eigenschaften des Pharmakons, der zu überwindenden Membranen und des dazwischen liegenden Milieus. Ist der Wirkort eines Pharmakons mit dem Applikationsort nicht identisch, so bedeutet dies eine verzögert einsetzende, aber länger anhaltende Wirkung (sc. und im. Gabe). Ist der Applikationsort zugleich das Zielorgan oder -gewebe, so wird das Pharmakon unter Umgehung der Blutgefäße direkt in den interstitiellen Raum eingebracht und braucht nur noch in die intrazellulären bzw. intrakorpuskulären Räume zu wandern oder transportiert zu werden, um seine Wirkung entfalten zu können. Auch dieser Vorgang ist ebenso wie der gleichfalls zu beobachtende verzögerte Abtransport in den systemischen Kreislauf abhängig vom Konzentrationsgradienten und den Pharmakon-, Membran- und Milieueigenschaften.

Bei intraarterieller und intravenöser Applikation ist die Anzahl der Verteilungsräume, die das Medikament bis zum Zielort durchdringen muß, gleich. Der Vorteil der ia. Gabe besteht lediglich darin, daß die Konzentration des Pharmakons in den Kapillaren des Zielorgans beim 1. Kreislaufdurchgang der Konzentration im strömenden Blut an der Applikationsstelle entspricht, während bei intravenöser Verabreichung in den Kapillaren des Zielorgans bereits eine weitere Verdünnung durch den venösen Blutstrom und eine Konzentrationsminderung durch Bindung des Pharmakons an andere Organe (z.B. Lunge) und Gewebe eingetreten ist. Es ist leicht vorstellbar, daß die Eigenschaften des ia. applizierten Medikamentes, des

Zielorgans und seiner Verteilungsräume sowie die Eliminationsleistungen des Makroorganismus gegenüber dem Pharmakon optimal zusammenpassen müssen, soll sich eine initial höhere Kapillarkonzentration im Sinne einer höheren Gewebekonzentration auswirken.

Für Zytostatika werden die dargestellten komplexen pharmakokinetischen Vorgänge erst seit wenigen Jahren erforscht. Gerade bei diesen Pharmaka wäre aber ihre Kenntnis dringend erforderlich, um angesichts schmaler therapeutischer Breite optimale Tumorregressionen bei geringen Nebenwirkungen zu erreichen.

Genauere Vorstellungen über Organ- und Gewebeverteilung, Blutplasmaspiegel und Ausscheidung nach iv. Injektion existieren inzwischen für viele antineoplastische Substanzen (CHEN und GROSS, 1979), die Auswirkungen anderer Applikationsarten (im., sc., ipl., ip., ia.) und veränderter Applikationsdauer wurden bislang weniger untersucht und diskutiert.

In einer erst kürzlich veröffentlichten Arbeit begannen CHEN und GROSS (1980) den Nutzen intraarterieller Zytostatika-Infusion anhand physiologisch begründeter kinetisch-mathematischer Modellvorstellungen abzuschätzen. Sie kamen zu der Auffassung, daß die Zytostatikakonzentration in einem perfundierten Areal einerseits von der Pharmakonelimination durch die übrigen Organe und Gewebe des Organismus, andererseits von der Blutflußrate der benutzten Arterie abhängt und mit größerer Eliminationsrate und geringerem arteriellen Blutfluß steigt. Die systemische Belastung dagegen sinkt nach ihrer Ansicht mit stärkeren Eliminationsleistungen - also Bindungs- und Inaktivierungsfähigkeiten - des perfundierten Gewebeareals gegenüber der antineoplastischen Substanz. Da die genannten Faktoren entsprechend dem jeweils benutzten Zytostatikum und Gefäß sowie mit Art und Ort des Tumors variieren, versuchten die Autoren, eventuelle Vorteile der ia. Chemotherapie für jede Substanz einzeln zu eruieren. Aufgrund ihrer Überlegungen sowie schon bekannter pharmakokinetischer Daten und

klinischer Behandlungsergebnisse kamen sie zu der ernüchternden Feststellung, daß von sechs gebräuchlichen Zytostatika fünf den großen Aufwand und die ernstesten Risiken der intraarteriellen Applikationsart nicht rechtfertigen.

Auch die ia. Gabe von Bleomycin - eine zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren häufig genutzte Substanz - hat sich bisher gegenüber der iv. Applikation weder klinisch noch experimentell als eindeutig überlegen erwiesen.

Ergänzend zu den Veröffentlichungen von BIER et al. über die ^{57}Co -Bleomycin-Kinetik nach sm., ia. und iv. Bolusinjektion (1980 und in Vorbereitung) sollte diese Arbeit die regionale intraarterielle Chemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren bei 6-stündiger ^{57}Co -Bleomycin-Infusion abklären.

Erstens galt es festzustellen, ob die systemische Belastung nach ia. Behandlung infolge einer weithin angenommenen vermehrten Bindung der Wirksubstanz im Perfusionsareal tatsächlich geringer ist als nach iv. Gabe. Dies wurde anhand der ^{57}Co -Bleomycin-Blutplasmawerte und -Ausscheidung geprüft.

Zweitens sollte eruiert werden, ob sich das radioaktiv markierte Zytostatikum in einem hypothetischen Tumoreal und seinen drainierenden Lymphknoten nach 3 unterschiedlichen intraarteriellen Applikationsvarianten stärker anreichert als nach lokaler und systemischer 6-Stunden-Infusion.

In einer ^{57}Co -Bleomycin und Bleomycin vergleichenden Studie konstatierte ALBERTS et al. (1979,3) beim Menschen keine signifikant unterschiedlichen Plasmaspiegel und ähnliche Plasmahalbwertszeiten während der ersten sechs Stunden nach iv-Injektion. Diese Daten können auch für die eigenen 6-stündigen Untersuchungen als Anhalt für die in-vivo-Stabilität von ^{57}Co -Bleomycin gelten (vgl. auch S.9, Abschnitt 2.3.).

5.2. ^{57}Co -Bleomycin-Ausscheidung

Für die Urinausscheidungen von ^{57}Co -Bleomycin ließen sich nach sechsständiger sm. (Gruppe I), ia. (Gruppe II - IV) und iv. (Gruppe V) Infusion keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Dennoch war zu beobachten, daß die Gruppe I (Planum bukkale) nur 31% der ^{57}Co -Bleomycin-Aktivität renal eliminierte, während die übrigen Gruppen (II - V) zwischen 44 und 55% über die Nieren ausschieden. Die ^{57}Co -Bleomycin-Aktivität im Urin war damit bei den Gruppen II - V um den Faktor 1.4 - 1.8 höher als bei der Gruppe I (Planum bukkale).

Die sehr geringen ^{57}Co -Bleomycin-Aktivität im Kot der Tiere aller Versuchsgruppen bestätigte die Aussage mehrerer Literaturstellen, daß ^{57}Co -Bleomycin fast ausschließlich renal eliminiert wird. ALBERTS et al. (1979,3) beschrieb nach ^{57}Co -Bleomycin-iv.-Injektion im 24-Stunden-Urin eine Ausscheidungsquote von 82,1% beim Menschen, während BIER et al. (in Vorbereitung) sechs Stunden nach Bolusinjektion bei unterschiedlichen Applikationsarten im Schafmodell eine Ausscheidungsquote von 72 - 82% mitteilte.

Die doch erheblich höheren ^{57}Co -Bleomycin-Urinwerte der zwei genannten kinetischen Studien resultieren aus dem unterschiedlichen Zeitintervall zwischen der Arzneimittelgabe und der Messung der Urinkonzentration. Während in dieser Arbeit unmittelbar nach Ende der sechsständigen Infusion die ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten im Urin ermittelt wurden, vergingen in den angegebenen Studien 6 bzw. 24 Stunden bis zum Meßzeitpunkt.

Die tendenziell niedrigere ^{57}Co -Bleomycin-Urinaktivität der Gruppe I läßt vermuten, daß unmittelbar nach Ende der submukösen Infusion ein gewisser Teil der ^{57}Co -Bleomycin-Dosis noch nicht in den intravasalen Raum gelangen und somit auch nicht renal eliminiert werden konnte. In diesem Zusammenhang ist eine Veröffentlichung von OKEN (1981) zur Pharmakokinetik

von Bleomycin nach im. Gabe von Interesse. Der Autor stellte erst zu Beginn der zweiten Stunde nach im. Injektion Plasmaspitzenwerte für das Zytostatikum fest. Entsprechend fand er in der zweiten Stunde die höchste Ausscheidungsquote für Bleomycin im Urin. Nach sm. Gabe ist vermutlich die Passage von Bleomycin in das Gefäßsystem zumindest in ähnlichem Ausmaß verzögert.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungsbefunde zur Ausscheidung von ^{57}Co -Bleomycin kann geschlossen werden, daß - zumindest während des sechsständigen Versuchszeitraumes - die unterschiedlichen intraarteriellen Versuchsvariationen gegenüber der systemischen Gabe zu keiner Applikationsart-abhängigen Änderung der Gesamtbelastung mit ^{57}Co -Bleomycin führen. Auch BIER et al. (in Vorbereitung) konnte im gleichen Experimentalsystem identische Urin-Aktivitäten aller intravasal behandelten Tiere sechs Stunden nach ^{57}Co -Bleomycin-Bolusinjektion feststellen.

Für die sm. infundierte Gruppe I (Planum bukkale) dürfte die Ganzkörperbelastung unmittelbar nach Versuchsende aufgrund tendenziell geringerer Ausscheidung bei gleicher Bleomycin-Dosis eher größer sein.

5.3. ^{57}Co -Bleomycin-Blutplasmaspiegel

Als Maß für die systematische Allgemeinbelastung wurde der Blutplasmaspiegel des radioaktiv markierten Bleomycins bestimmt.

Für die intraarteriell (Gruppe II - IV) und die intravenös (Gruppe V) infundierten Gruppen ließ sich an keinem der 14 Meßzeitpunkte während der 360-Minuten-Infusion signifikant unterschiedliche ^{57}Co -Bleomycin-Konzentrationen im V. cava-Blut nachweisen. Die nahezu identischen Integrale unter den Konzentrations-Zeit-Kurven der Gruppen II - V unterstreichen dieses Ergebnis. Daraus läßt sich vermuten, daß bei keiner

der geprüften ia. Applikationsvarianten im Vergleich zur iv. Gabe die ^{57}Co -Bleomycin-Bindung im perfundierten hypothetischen Tumorareal (Planum bukkale) so stark ist, daß sie zu veränderten Blutplasmaspiegeln führt. Außerdem kann abgeleitet werden, daß identische Blutplasmaspiegel eine ebenfalls identische allgemeine Organbelastung bedingen und sich somit die ia. Infusionsarten von der iv. Infusion bezüglich systemischer Toxizität nicht unterscheiden.

In der Literatur fanden sich nur spärliche Informationen über Untersuchungen, die die Pharmakokinetik eines Zytostatikums bei unterschiedlichen Applikationsvarianten und kontinuierlicher Infusion vergleichen. Dagegen fanden sich zahlreiche Informationen zur einmaligen Bolusinjektion bei verschiedenen Applikationsarten, die die vorliegenden Ergebnisse zum großen Teil indirekt bestätigen.

DIDOLKAR et al. (1978) berichtete über tierexperimentelle Untersuchungen am Hund mit Adriamycin. 5 Minuten nach ia. Injektion in die Arteria femoralis konnten im Vergleich zur iv. Gabe in die Vena cephalica keine unterschiedlichen Adriamycin-Konzentrationen im abfließenden Blut der V. femoralis und im systemischen Blut (V. jugularis) gemessen werden. Tumorpatienten, ebenfalls mit Adriamycin-Injektionen in die Arteria femoralis behandelt, wiesen vergleichbare Plasmaspiegel auf.

KARAKOUSIS et al. (1979) ermittelte gleichartige Befunde. Beim Hund kam es weder nach einfacher Injektion in die A. femoralis noch nach Injektion distal einer 15-minütigen Okklusion der A. femoralis allein sowie bei gleichzeitigem 15-minütigem Verschuß der V. femoralis zu nennenswerten Auswirkungen auf den systemischen Adriamycin-Blutplasmaspiegel (gemessen in der V. jugularis). YEU-TSU N. LEE et al. (1980) untersuchte und behandelte Patienten mit Lebermalignomen. Nach Adriamycin-Injektion in die A. hepatica und in eine periphere Vene ergaben sich ebenfalls keine unterschiedlichen systemischen Plasmakonzentrationen. BIER et al. (in Vorbereitung)

konnte nach ^{57}Co -Bleomycin-Bolusinjektion im Schaßmodell bei ansonsten mit dem eigenen Vorgehen identischen arteriellen Applikationsvarianten keine Plasma-Aktivitätsunterschiede im Vergleich zur intravenösen Gabe nachweisen.

Bei 20-stündiger intraarterieller (Katheterlage in der A. carotis externa) und intravenöser Dauerfusion von ^3H -Methotrexat zur Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle berichtete BITTER (1974) über deckungsgleiche Plasmakonzentrationskurven. Auch bei selektiverer Katheterlage in der A. temporalis superficialis am Abgang der A. facialis wurden trotz erhöhter Kapillarplasma-Konzentrationen keine Unterschiede im systemischen ^3H -Methotrexat-Plasmaspiegel ermittelt.

Unter den klinisch häufig genutzten Zytostatika scheint bislang einzig die ia. Behandlung mit 5-Fluorouracil tendenziell niedrigere Plasmakonzentrationen als die iv. Gabe zur Folge zu haben. ENSMINGER et al. (1978) gaben bei 5-FU-Infusion in die A. hepatica 20 - 50% geringere Plasmakonzentrationen an als nach Infusion über eine periphere Vene. CHEN und GROSS (1980) führten dies auf eine sehr schnelle Elimination von 5-FU aus dem Plasma zurück. Plasma-Halbwertzeiten von 10 - 12 Minuten wurden gemessen.

Im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen dieser Arbeit gabe BITTER (1974) in der schon genannten Veröffentlichung für ^{57}Co -Bleomycin niedrigere Blutplasmaaktivitäten nach ia. Applikation an. Bis 5 Stunden nach Ende einer einstündigen Infusion in die A. carotis externa ermittelte er bei einem Patienten mit Mundhöhlenkarzinom signifikant niedrigere systemische Bleomycin-Konzentrationen als nach einstündiger iv. Infusion. Er führte diesen Befund auf eine erhöhte Speicherung des Medikamentes im Tumoreal zurück, die wiederum aus einem erhöhten Konzentrationsgradienten zwischen Blutplasma und Intrazellularraum in der Tumorregion während der ia. Infusion resultiere. Dieser Begründungszusammenhang erscheint

wenig schlüssig, da - wie BITTER selbst konstatierte - bei Katheterlage in der A. carotis externa infolge eines nachfolgenden Blutstromes von etwa 300 ml/min. eine sehr starke Verdünnung infundierter Pharmaka eintritt. Bezüglich ^3H -Methotrexat konnte er - bei gleicher Katheterlage und einer infundierten Konzentration von 12 mg/qm Körperoberfläche/Std. - keine nennenswert erhöhten Konzentrationen im Kapillarplasma der Tumorregion gegenüber dem systemischen Plasma nachweisen. Für radioaktiv markiertes Bleomycin sind bedauerlicherweise weder in seiner Studie noch an anderer Literaturstelle Kapillarplasmakonzentrationen angegeben. Möglicherweise sind die Befunde von BITTER auf eine starke spezifische Tumoraaffinität von ^{57}Co -Bleomycin zurückzuführen (siehe unten).

Bei Malignomen im Bereich der Extremitäten lassen sich entsprechend einer Idee von CREECH et al. mit Hilfe der extrakorporalen Perfusion regional hohe und systemisch sehr niedrige Plasma- und Gewebskonzentrationen erreichen. DIDOLKAR (1978) erzielte beim Hund nach Unterbrechen der normalen Blutzirkulation eines Beines durch eine proximal angelegte Staubinde während einer 30-minütigen Perfusion mit Adriamycin-haltigem sauerstoffreichem Blut mittels eines Shunts zwischen der V. und A. femoralis eine 25- bis 50-fach geringere systemische Belastung.

KARAKOUSIS et al. (1979) beobachtete bei einer Injektion von Adriamycin in die A. femoralis eines Hundebeines unmittelbar nach Beginn einer 15-minütigen Stauung ähnliche, wenn auch schwächere Effekte. Das Verfahren der extrakorporalen Perfusion kann zur Therapie von Kopf-Hals-Tumoren, also z.B. im Strömungsgebiet der A. carotis externa, nicht sinnvoll angewendet werden, da das Anlegen einer Staubinde unmöglich ist und es deshalb durch den ausgeprägten Kollateralkreislauf in dieser Region zu einem "Sickerfaktor" von ca. 75% in den allgemeinen Kreislauf kommt (STEHLIN et al. 1960).

Mit großen technischen Aufwand ließe sich vielleicht auch die systemische Zytostatikabelastung bei ia. Chemotherapie von Kopf-Hals-Rumpf-Tumoren reduzieren. KAMIDONO et al. gelang es, in einem erst kürzlich (1981) zur Therapie von Blasen-tumoren angegebenen tierexperimentell geprüften Verfahren den systemischen Plasmaspiegel von Mitomycin C nach intra-arterieller 90-Minuten-Infusion in die A. iliaca interna durch künstliche zwischen A. und V. femoralis eingeschaltete Ausscheidungsorgane um mehr als 50% zu senken. Es erscheint somit möglich, die physiologisch hohe Plasma-Eliminationsrate von 5-FU durch artifizielle Haemodialyse und die direkte Haemoperfusion für Mitomycin C zu imitieren. Jedoch ist einschränkend hinzuzufügen, daß auch die Konzentration im Blasengewebe um 25% geringer war. Das Verhältnis von Wirkkonzentration im Zielorgan und systemischen Plasmagehalt hat sich also nur um 25% verbessert. Ob ein solches Verfahren auch für andere Zytostatika und Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches realisierbar ist, kann hier nicht beurteilt werden.

Die vorliegenden Ergebnisse zur ⁵⁷Co-Bleomycin-Blutplasma-Aktivität bei unterschiedlichen Infusionsvarianten und sechs-stündiger Infusionsdauer lassen nur für die submuköse Bleomycin-Gabe (Gruppe I) eine geringere systemische Allgemeinbelastung vermuten. Für diese Versuchsgruppe ergaben sich von der zweiten bis zur 300. Minute signifikant niedrigere Plasma-Aktivitäten radioaktiv markierten Bleomycins. Dieses Resultat korreliert mit den von BIER et al. (in Vorbereitung) festgestellten signifikant niedrigeren ⁵⁷Co-Bleomycin-Plasma-Konzentrationen bis zur 30. Minute nach submuköser Injektion im Schafmodell. Die Gründe für diese verzögerte Passage der antineoplastischen Substanz in den intravasalen Raum wurde bereits unter 5.2. im Zusammenhang mit der ebenfalls geringeren Ausscheidung der Versuchstiere dieser Gruppe diskutiert.

5.4. Externe Messung über dem Planum bukkale

Die externe ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitätsbestimmung über dem hypothetischen Tumorareal (Planum bukkale) ermöglichte einerseits - von den absoluten Aktivitätswerten unabhängig - einen direkten Vergleich unter den einzelnen Gruppen bezüglich der relativen Konzentrationszunahme im Planum bukkale zu jedem beliebigen Zeitpunkt der 6-Stunden-Infusion, andererseits erlaubte die externe Aktivitätsmessung radioaktiv markierten Bleomycins auch die Berechnung der absoluten Substanzmengen über den gesamten Versuchszeitraum (Verfahren siehe unter 2.4.1.).

5.4.1. Relative ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten

Alle Versuchsgruppen (I - V) zeigten einen nahezu gleichen relativen Anstieg der ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten in der hypothetischen Tumorregion.

Für die Versuchsgruppen II - V - also bei Arzneimittelgabe direkt in den intravasalen Raum - ist dieses Phänomen angesichts identischer Blutplasmaspiegel auf eine gleichermaßen rasche systemische Verteilung und Elimination von ^{57}Co -Bleomycin zurückzuführen.

Eine im Vergleich zur iv. Infusion eventuell höhere ^{57}Co -Bleomycin-Kapillarkonzentration im hypothetischen Tumorareal der ia. infundierten Tiere scheint sich im Sinne einer stärkeren Gewebsspeicherung entlang eines Konzentrationsgradienten zwischen Kapillarblut und Intrazellularraum kaum auszuwirken. Diese Schlußfolgerung scheint aufgrund der bereits zitierten prinzipiellen pharmakokinetischen Überlegungen von CHEN und GROSS (1980) gerechtfertigt. Konstant pro Zeiteinheit applizierte Arzneimittelmengen vorausgesetzt, nimmt die Differenz im Pharmakongehalt zwischen arterieller und venöser Seite bei sinkender Blutflußrate der infundierten Arterie und steigender Gesamteliminationsrate durch die übrigen Körperorgane (Ausscheidung und Biotransformation) zu. Da der systemische

^{57}Co -Bleomycin-Plasmaspiegel bei allen ia. und iv. infundierten Versuchstieren gleichermaßen steigt und die Differenz zwischen arterieller und venöser Seite somit bei konstanter und gleich großer ^{57}Co -Bleomycin-Infusionsrate mit zunehmender Versuchsdauer immer kleiner wird, müßte sich eine stärkere Substanzspeicherung in der hypothetischen Tumorregion der ia. infundierten Tiere durch eine gegenüber der iv. Gruppe beschleunigte relative ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitätszunahme während der initialen Versuchsphase äußern. Insbesondere die Tiere der Gruppe II, bei denen die Blutflußrate in der infundierten A. transversa faciei entsprechend des gewählten experimentellen Vorgehens gleich Null ist und somit eine Arzneimittelverdünnung durch nachfolgenden Blutstrom nicht besteht, müßten bei stark erhöhtem Speicherungsgrad einen wesentlich steileren initialen Kurvenverlauf relativer ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten über dem hypothetischen Tumorort aufweisen als die iv. Gruppe. Dies ist nicht der Fall. Beide Kurven verlaufen absolut parallel. Die geringfügigen Abweichungen relativer ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten im Planum bukkale der Gruppen III (A. temporalis superficialis) und IV (A. carotis externa) von der Gruppe V (V. saphena) sind somit als technisch bedingte Streuung der Ergebnisse anzusehen.

Aufgrund dieser Befunde waren dramatisch höhere absolute ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten im Planum bukkale nach ia. Applikation im Vergleich zur iv. Gabe nicht zu erwarten (siehe unten).

Der ebenfalls gleichsinnige Kurvenverlauf relativer ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten im hypothetischen Tumorareal der submukös infundierten Tiere (Gruppe I) resultiert aus gänzlich anderen pharmakokinetischen Mechanismen.

Das in den Interzellularraum eingebrachte Pharmakon mußte bei dieser Versuchstiergruppe erst in das umgebende Gefäßsystem gelangen, um systemisch wirksam und eliminiert zu werden. Die Geschwindigkeit dieser Diffusions- und Transportvorgänge beeinflusste daher - bei konstantem Arzneimittelinflux - die relativen ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten im Planum bukkale

entscheidend und nahm mit zunehmender Versuchsdauer und steigendem Konzentrationsgradienten zwischen Interzellularraum und intravasalem Raum zu. Über die Aufrechterhaltung dieses Konzentrationsgradienten wirkte sich die systemische Eliminierung von ^{57}Co -Bleomycin erst in zweiter Linie auf die Passagegeschwindigkeit der radioaktiv markierten Substanz und somit auch auf die ^{57}Co -Bleomycin-Konzentration im hypothetischen Tumoreal aus.

Eine Schlußfolgerung bezüglich der absoluten ^{57}Co -Bleomycin-Konzentration im Planum bukkale der Gruppe I war aufgrund dieser Überlegungen nicht möglich.

5.4.2. Absolute ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten

Die durch rechnerische Korrelation ermittelten absoluten Aktivitäten (Abbildung 9) zeigten die höchsten ^{57}Co -Bleomycin-Werte im hypothetischen Tumoreal für die sm. infundierten Tiere (Gruppe I).

Sie lagen für den gesamten Versuchszeitraum signifikant über den Werten aller anderen Versuchsgruppen (II - V), während bei supraselektiver Infusion in die A. transversa faciei (Gruppe II) über die ganze Versuchsdauer nur gegenüber der Gruppe V (V. saphena) sowie ab der 30. Minute gegenüber der Gruppe IV (A. carotis externa) signifikant höhere Werte auftraten. Die übrigen Versuchsgruppen (III - V) wiesen bis auf die erste Minute keine signifikanten Unterschiede in ihren absoluten ^{57}Co -Bleomycin-Konzentrationen der hypothetischen Tumorregion auf.

Die Werte der ersten Versuchsminute allein rechtfertigen jedoch bei einer 360 Minuten dauernden Infusion kein Votum zugunsten der einen oder anderen Infusionsart, da die in der ersten Minute infundierten verschwindend geringen Aktivitätsmengen sich einer exakten Bestimmung bei der hier verwendeten Meßmethodik entziehen. Auch unter Berücksichtigung technischer Ungenauigkeiten der externen Messung mit unbekannter Fehlergröße legen

die Integrale (Tabelle 3) unter den Konzentrations-Zeit-Kurven (Abb. 9) die unterschiedlichen Aktivitäten radioaktiv markierten Bleomycins im hypothetischen Tumoreal deutlich dar. Im Vergleich zu der Gruppe V (V. saphena) war das Integral der sm. infundierten Versuchsgruppe (I) um den Faktor 117.7 erhöht. Dagegen waren die Integrale der ia. behandelten Gruppen für die Gruppe II (A. transversa faciei) lediglich um den Faktor 2.2, für die Gruppe III (A. temporalis superficialis) um den Faktor 1.5 und für die Gruppe IV (A. carotis externa) nur um den Faktor 1.1 größer als das Integral der iv. infundierten Gruppe V.

Durch diese Ergebnisse wird die vermutete nur geringgradig vermehrte ^{57}Co -Bleomycin-Speicherung in der hypothetischen Tumoregion ia. infundierter Tiere gegenüber der iv. behandelten Gruppe bestätigt. Von den verschiedenen ia. Applikationsvarianten weist nur die Gruppe II bei supraselektiver Katheterlage in der A. transversa faciei eine im Vergleich zur Gruppe V (V. saphena) bemerkenswert verdoppelte Aktivitätsanreicherung im Planum bukkale auf.

SINDRAM et al. (1974) stellten nach Methotrexat-Infusion bei ähnlicher Katheterlage im Versuchstier Ratte therapeutische Effekte an Experimentaltumoren fest. Die Tumoren wurden in beide Ohrmuscheln der Versuchstiere transplantiert, der Katheter in den peripheren Gefäßstiel der durchtrennten A. carotis communis einer Seite eingebunden. Der Tumor auf der katheterisierten Seite nahm unter der Therapie ausnahmslos stärker an Größe ab als der kontralaterale Tumor.

Es kann jedoch weder aufgrund der Therapieexperimente von SINDRAM et al. noch aufgrund der eigenen pharmakokinetischen Befunde der Gruppe II (A. transversa faciei) für die klinische Anwendung der ia. Chemotherapie argumentiert werden. Wie BIER et al. in der 1980 veröffentlichten Arbeit feststellte, ist es nicht möglich, bei Anwendung solcher isolierter Perfusionsmethoden mehrere Therapiezyklen durchzuführen, da es aufgrund des fehlenden Blutstromes innerhalb kürzester Zeit zur Thrombosierung der benutzten Gefäße kommt.

Zusammenfassend läßt sich zu den verschiedenen intraarteriellen Applikationsvarianten sagen, daß mit fallender Selektivität der Katheterlage - A. transversa faciei - A. temporalis superficialis - A. carotis externa - die Anreicherung des Medikamentes im hypothetischen Tumorareal abnimmt, so daß für die klinisch relevanten Infusionen über die A. temporalis superficialis (Gruppe III) und die A. carotis externa (Gruppe IV) nur noch wenig höhere bzw. kaum unterschiedliche ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten gegenüber der iv. Gabe (Gruppe V) im perfundierten Gewebe gemessen werden konnten.

Dieses Ergebnis bestätigt die bereits zitierten theoretischen pharmakokinetischen Modellvorstellungen von CHEN und GROSS (1980), die auf den wesentlichen Einfluß des Blutstromes in der infundierten Arterie hinwiesen. Je größer der Blutstrom ist, umso geringer fällt die Gewebe-Pharmakon-Konzentration nach ia. Perfusion im Vergleich zur iv. Gabe aus.

Im übrigen korrelieren die erhobenen Befunde zur absoluten ^{57}Co -Bleomycin-Aktivität in der hypothetischen Tumorregion während sechsstündiger Infusion gut mit den von BIER et al. (in Vorbereitung) nach Bolusinjektion bei ansonsten gleicher Versuchsanordnung und identischem Experimentalsystem ermittelten Daten.

5.5. Direkte ^{57}Co -Bleomycin-Messung im Kopf-Hals-Bereich

Die ia. Infusions-Therapie von Kopf-Hals-Tumoren mit Bleomycin scheint auch angesichts der direkt gemessenen ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten in Geweben und Organen dieser Region nach 6-Stunden-Infusion nicht indiziert zu sein.

Die Aktivitäten im hypothetischen Tumorareal lagen zwar nach ia. Infusion in die A. temporalis superficialis (Gruppe III) bzw. in die A. carotis externa (Gruppe IV) um den Faktor 1.6 bzw. 1.1 höher als nach iv. Behandlung (Gruppe V), signifikant

waren diese Unterschiede allerdings nicht. Ausschließlich nach Infusion in den isolierten peripheren Gefäßstumpf der A. transversa faciei (Gruppe II) und direkter submuköser Infusion in das hypothetische Tumoreareal (Gruppe I) ergab sich eine signifikante ^{57}Co -Bleomycin-Mehranreicherung um den Faktor 2.3 bzw. 133.

Diese Ergebnisse korrelieren weitgehend mit den von BIER et al. im Versuchstier Maus (1979) und Schaf (1980 und in Vorbereitung) 6 Stunden nach ^{57}Co -Bleomycin-Injektion erhobenen pharmakokinetischen Befunden. Ein direkter Vergleich mit den vorliegenden Daten ist jedoch aufgrund unterschiedlicher Applikationsdauer und differenter Meßzeitpunkte nicht möglich.

SIKIC et al. (1978) sowie PENG et al. (1980) untersuchten die Auswirkungen verschiedener Bleomycin-Applikationsdauer im Versuchstier Maus. Nach kontinuierlicher Infusion contra intermittierender Injektion bei subcutaner (SIKIC et al.) bzw. intraperitonealer (PENG et al.) Bleomycin-Verabreichung gaben sie sowohl pharmakokinetische Unterschiede als auch differente therapeutische Effekte an. Gleiche Bleomycin-Gesamtdosis - innerhalb identischer Versuchszeiträume (eine Woche) appliziert - führte bei der Infusionsmethode angesichts niedrigerer, aber konstanter Blutplasmaspiegel zu besseren Tumorantworten.

SIKIC et al. vermutet als Ursache für diese Befunde zum einen die Präsenz von noch wirksamen Bleomycin-Konzentrationen über die gesamte Zyklusdauer maligner Zellen, zum anderen die Existenz von tiefen Kompartimenten, die bei längerer Anwesenheit des Zytostatikums ihren Ausdruck z.B. in gesteigerter DNA-Bleomycin-Bindung und/oder erweiterten Bleomycin-Interaktionsmöglichkeiten mit dem Gewebe finden.

Die Annahme von tiefen Kompartimenten scheint auch nach Untersuchungen von BROUGHTON et al. (1977) gerechtfertigt, der beim Menschen nach 5-tägiger kontinuierlicher intravenöser Bleomycin-Infusion gegenüber der iv. Injektion eine verzögerte terminale Plasmaeliminationsphase beobachtete.

Auch EVANS et al. (1981) weist auf längere Bleomycin-Plasma-halbwertzeiten nach kontinuierlicher intravenöser Infusion im Vergleich zur iv. Bolusinjektion hin und führt dieses Phänomen auf eine stärkere Gewebsbindung und länger dauernde Freisetzung von Bleomycin nach Infusionsende zurück.

Hinweise auf den Einfluß der Applikationsdauer ergeben sich auch aus tendenziell besseren Therapieergebnissen nach intra-venöser Bleomycin-Langzeitinfusion gegenüber wiederholter iv. Bolusinjektion bei 119 Tumorpatienten (KRAKOFF et al., 1977). Der Autor führt dies in Anbetracht relativ kurzer Bleomycin-Halbwertzeiten (2 h) nach iv. Injektion auf eine größere Tumorzell-Killrate des zyklusphasenspezifischen Bleomycins bei Dauerinfusion zurück.

In welchem Ausmaß die ⁵⁷Co-Bleomycin-Kinetik im Schafsmodell bei 6-stündiger Infusion contra Injektion variiert, kann für die vorliegende Arbeit im Vergleich zu den Studien von BIER et al. (1980 und in Vorbereitung) nicht exakt bestimmt werden, da das ansonsten identische Experimentalsystem differierende Meßzeitpunkte aufwies.

Während die eigenen Ergebnisse unmittelbar nach Infusionsende ermittelt wurden, registrierte BIER et al. die pharmakokinetischen Daten sechs Stunden nach Bolusinjektion.

Ein weiteres Verfolgen der ⁵⁷Co-Bleomycin-Gewebeverteilung, -Blutplasmaaktivitäten und -Ausscheidung über sechs Stunden im Anschluß an die eigenen Untersuchungen wäre erforderlich, um die Auswirkungen unterschiedlicher Applikationsdauer auch für das hier gewählte Versuchsmodell genau festzustellen.

Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs metastasieren primär in die drainierenden Lymphknoten 1. und 2. Ordnung. Der therapeutische Stellenwert zytostatischer Therapie ist also auch von der Konzentration antineoplastischer Pharmaka in diesen Lymphknoten abhängig.

In der vorliegenden Arbeit zeichneten sich allein die sm. infundierten Tiere (Gruppe I) durch signifikant höhere ⁵⁷Co-Bleomycin-

Konzentrationen in den drainierenden Lymphknoten 1. Ordnung gegenüber allen anderen Versuchsgruppen (II - V) aus. Dabei wurden für den drainierenden Ln. submandibularis 14 - 22 mal und für den drainierenden Ln. parotidicus 9 - 23 mal höhere Aktivitäten gemessen.

Demgegenüber wiesen die ia. infundierten Versuchsgruppen lediglich für den Ln. submandibularis der Gruppe II (A. trans-versa faciei) sowie für den Ln. parotidicus der Gruppe III (A. temporalis superficialis) einen signifikant höheren Gehalt radioaktiv markierten Bleomycins ausschließlich im Vergleich zur Gruppe V (V. saphena) auf (Faktor 1.6 bzw. 2.6).

Die ⁵⁷Co-Bleomycin-Aktivitätswerte der drainierenden Lymphknoten 2. Ordnung unterschieden sich bei allen Versuchstiergruppen nicht.

BIER et al. (1980 und in Vorbereitung) fand bei gleicher ⁵⁷Co-Bleomycin-Gesamtdosis und identischem Tiermodell sechs Stunden nach Bolusinjektion einerseits vergleichbar große Substanzmengen in den drainierenden Lymphknoten 1. Ordnung der sm. injizierten Tiere, andererseits aber für die ia. behandelten Versuchsgruppen keinerlei von der iv. Gruppe abweichende Lymphknoten-Aktivitätswerte.

Ob diese Differenzen gegenüber den eigenen Untersuchungen mit geringfügig aber kontinuierlich höheren Bleomycin-Kapillarpplasmakonzentrationen bei arterieller Langzeitgabe im Vergleich zur intraarteriellen Bolusinjektion zusammenhängen und eine bessere Nutzung dieses Konzentrationsunterschieds für eine qualitativ und quantitativ größere ⁵⁷Co-Bleomycin-Gewebsbindung bei Langzeitinfusionsverfahren (SIKIC, PENG, EVANS et al.) im Gegensatz zur Injektionsmethodik widerspiegeln, kann aufgrund verschiedener Meßzeitpunkte (siehe oben) nicht abschließend beurteilt werden. Möglicherweise sind aber die angesichts der ⁵⁷Co-Bleomycin-Höchstwerte sm. infundierter Tiere (Gruppe I) nur graduellen Aktivitätsunterschiede der klinisch relevanten

intravasalen Applikationsarten (Gruppe III (A. temporalis superficialis), IV (A. carotis externa) und V (V. saphena)) in den drainierenden Lymphknoten 1. Ordnung sowie in der hypothetischen Tumorregion selbst sechs Stunden nach Infusionsende aufgrund von Eliminationsmechanismen ebensowenig nachweisbar wie sechs Stunden nach Bolusinjektion entsprechend den Ergebnissen von BIER et al..

In der schon erwähnten Veröffentlichung berichtete BITTER (1974) von szintigraphisch beobachteter ^{57}Co -Bleomycin-Speicherung im Tumoreal eines Patienten mit Mundhöhlenkarzinom nach ein-stündiger ia. Infusion gegenüber ein-stündiger iv. Infusion, die mit signifikant niedrigeren Blutplasmaaktivitäten einherging.

Mit den eigenen Untersuchungsergebnissen ist dieser Befund nicht zu erklären. Möglicherweise basiert die Beobachtung von BITTER auf einer starken ^{57}Co -Bleomycinaffinität epithelialer Tumoren.

Neben anderen Radiopharmaka wurden in den letzten Jahren auch radioaktiv markierte Zytostatika zur Tumordarstellung eingesetzt. Getestet wurde u.a. auch Bleomycin, markiert mit den Radioisotopen ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{197}Hg , ^{67}Cu , ^{67}Ga sowie ^{57}Co . ^{57}Co -Bleomycin erwies sich dabei gegenüber allen anderen Bleomycin-Komplexen als überlegen, was möglicherweise auf größerer In-vivo-Stabilität und folglich stärkerer Tumoraaffinität basiert (EISENHUT, zusammenfassender Bericht, 1980).

NOUEL et al. (1972) führte ^{57}Co -Bleomycin in die Tumorszintigraphie ein. Bereits 1974 wies JUNG et al. nach Untersuchung von Kopf-Hals-Tumoren darauf hin, daß Plattenepithelkarzinome sich mit Hilfe von ^{57}Co -Bleomycin besonders gut darstellen lassen. Bei 14 Szintigrammen - 4 und 24 Stunden nach iv. Injektion von ^{57}Co -Bleomycin durchgeführt - waren nur zwei Befunde schon vorbestrahlter und operierter Patienten nicht eindeutig. Auch von 12 Sarkomen waren 9 positiv beurteilbar.

In den letzten Jahren berichteten zahlreiche Untersucher (RUSKER et al., 1975, POULOSE et al., 1975, SAWAS-DIMOPOULOU et al., 1978, ALBERTS et al., 1979, 3, WOOLFENDEN et al., 1979 und CUMMINGS et al., 1981) über ähnliche Ergebnisse.

CUMMINGS fand - 24 Stunden nach iv. Injektion - eine szintigraphisch nachweisbare Speicherung von ^{57}Co -Bleomycin bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich und ihren Lymphknotenmetastasen ab einer Größe von 2 cm ϕ .

Auch WOOLFENDEN ermittelte die klarsten Gamma-Kamera-Aufnahmen 24 Stunden nach systemischer ^{57}Co -Bleomycin-Applikation, da einerseits die allgemeine Background-Aktivität zu diesem Zeitpunkt schon stark gesunken ist und andererseits die Bleomycin-Tumorspeicherung erst nach 24 Stunden langsam abzunehmen beginnt.

Konkrete Meßdaten von ALBERTS bestätigen diese Aussage. Einen Tag nach iv. Injektion fand er bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren 14 - 24-fach höhere ^{57}Co -Bleomycin-Konzentrationen im Vergleich zu den systemischen Plasma-Aktivitäten. Die Tumor-Plasma-Quotienten wiesen sowohl für frühere als auch für spätere Zeitpunkte geringere Werte auf. ALBERTS führt diese Ergebnisse auf die relativ kurze initiale ^{57}Co -Bleomycin-Halbwertszeit und über 80-prozentige Urinausscheidung in den ersten 24 Stunden zurück.

Schon JUNG et al. (1974) wies auf den Zusammenhang zwischen ^{57}Co -Bleomycin-Clearance und optimalem Szintigraphie-Zeitpunkt hin.

Im Gegensatz zu diesen Autoren versuchte BITTER (1974), bei dem Patienten das Mundhöhlenkarzinom unmittelbar nach einstündiger ^{57}Co -Bleomycin iv. Infusion szintigraphisch darzustellen, während nach der anschließenden einstündigen ia. Infusion sofort und 24 Stunden später Szintigramme angefertigt wurden. Daß BITTER bei diesem Vorgehen nach iv. Gabe nur diffuse ^{57}Co -Bleomycin-Gewebeaktivitäten, nach ia. Gabe jedoch eine

starke ^{57}Co -Bleomycin-Tumorspeicherung feststellte, kann angesichts der obengenannten Studien nicht verwundern. Möglicherweise steht einer sofortigen ^{57}Co -Bleomycin-Tumorbindung nach ia. Applikation lediglich eine zeitlich verzögerte Speicherung der Substanz nach iv. Verabreichung gegenüber. Diese Vermutung würde auch die in den ersten fünf Stunden signifikant niedrigeren ^{57}Co -Bleomycin-Plasmaspiegel dieses Patienten nach ia. Infusion im Vergleich zur iv. Infusion erklären.

In einer weiteren Veröffentlichung berichtet BITTER (1976) über eine geringere renale ^{57}Co -Bleomycin-Ausscheidung, niedrigere Blutplasmaspiegel und verzögerte Plasma-Clearance sowie szintigraphisch nachgewiesener ^{57}Co -Bleomycin-Speicherung im Tumorareal bei Patienten mit Tumoren der Maxillo-Facial-Region nach einstündiger ia. Infusion contra iv. Bolusinjektion.

Diese Arbeit kann schon allein aufgrund unterschiedlicher Applikationsdauer der gewählten Behandlungsarten nicht für die ia. Chemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren mit Bleomycin sprechen (siehe oben).

Aus den bisher vorliegenden und hier diskutierten pharmakokinetischen Untersuchungen läßt sich kein prinzipielles Votum für die intraarterielle Chemotherapie ableiten.

Auch die bisherigen klinischen Resultate der ia. zytostatischen Behandlung sind widersprüchlich.

KLOPP et al. (1950) sowie BIERMANN et al. (1950) begannen mit der ia. Chemotherapie. Sie beobachteten bessere therapeutische Effekte nach intraarterieller Injektion von N-Lost bei einem Patienten mit Morbus Hodgkin bzw. bei Patienten mit Hauttumoren. Ihre Befunde können mit der starken chemischen Reaktivität und daher nur minutenlangen Serum-Halbwertszeit der verwendeten Substanz (GOODMAN und GILLMAN, 1980) erklärt werden. Durch schnelle Inaktivierung von N-Lost erhalten kurzzeitige und geringfügig höhere Kapillarplasmakonzentrationen einen anderen therapeutischen Stellenwert, da eine Reaktion der Substanz im

perfundierten Tumorareal bei weitgehender Vermeidung systemischer Wirkungen vermutet werden kann.

Diese Überlegung wird durch die Ansicht von CHEN und GROSS (1980), daß ia. Zytostatikagabe nur mit schnell eliminierbaren Medikamenten sinnvoll ist, bestärkt.

Für die klinisch häufig benutzten Zytostatika wird die ia. Chemotherapie aufgrund der bisherigen therapeutischen Ergebnisse kontrovers diskutiert. Diese uneinheitliche Bewertung basiert auf der Verwendung unterschiedlicher Zytostatika oder Zytostatika-Kombinationen mit oder ohne primäre oder sekundäre operative oder Radiotherapie bei verschiedenen Patientengruppen mit variierenden Tumoren differenter Ausdehnung und ungleicher Vorbehandlung.

Nur einige von vielen klinischen Studien können hier genannt werden.

Während CURIONI und QUADU (1978) 47 Patienten mit Mundhöhlenkarzinom aller Stadien durch intraarterielle Polychemotherapie (5 Zytostatika), Bestrahlung und zum Teil Operation zu therapieren suchten und ohne vergleichbare iv. behandelte Patientengruppe die ia. Chemotherapie favorisierten, kam ZIELKE-TEMME et al. (1980) nach intraarterieller Chemotherapie, Strahlentherapie und Operation von 20 fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs - ebenfalls ohne iv. Kontrollgruppe - zu der Auffassung, daß die ia. Behandlung mit Bleomycin und Methotrexat bei aggressiven Kopf-Hals-Tumoren im Stadium IV nicht fortgesetzt werden sollte.

MATRAS et al. (1979) befürwortete die ia. Applikation gegenüber der iv. Gabe bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren, jedoch scheint ein korrekter Vergleich seiner ia. und iv. behandelten Kollektive aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Zytostatika und ungleicher Bestrahlung bei differentem Allgemeinzustand der Patienten nicht möglich zu sein.

Zwei Therapiestudien von SHANTA und KRISHNAMURTHI lassen Zweifel an der Nützlichkeit intraarterieller Monotherapie mit Bleomycin

aufkommen. 1977 berichteten die Autoren von einem Vergleich zweier Patientengruppen mit Kopf-Hals-Karzinomen, von denen die eine mit ia. Bleomycin-Gabe und Radiatio, die andere mit iv. Bleomycin-Applikation und Radiatio behandelt wurden. Die beobachteten Positiveffekte waren mit 78,5% bzw. 77,3% nahezu identisch. Bei ähnlichem Vorgehen gaben sie 1980 an, daß bukkale bisher unbehandelte Plattenepithelkarzinome nach ia. Bleomycin-Gabe und Bestrahlung zu 78,5% und nach iv. Bleomycin-Therapie und Bestrahlung zu 81,8% innerhalb von acht Wochen nach Behandlungsende total abheilten. Das Behandlungsschema (wiederholte Bleomycin-Applikation bei gleichzeitiger Bestrahlung) unterschied sich in beiden Patientengruppen nicht.

Sowohl die ia. als auch die iv. chemotherapierten Kollektive wiesen gegenüber einer nur mit Radiatio behandelten Kontrollgruppe signifikant längere Überlebenszeiten auf.

Die Therapieresultate von SHANTA und KRISHNAMURTHI korrelieren gut mit den pharmakokinetischen Daten der vorliegenden Arbeit.

5.6. Direkte ⁵⁷Co-Bleomycin-Messung im Rumpf-Extremitäten-Bereich

Eine signifikant unterschiedliche Rangfolge zwischen den verschiedenen Versuchsgruppen (I - V) ließ sich für die ⁵⁷Co-Bleomycin-Aktivitäten im Rumpf- und Extremitätenbereich nicht feststellen.

Aufgrund der unmittelbar nach Infusionsende erfolgten Probenentnahme können tendenziell niedrigere Konzentrationen des Radiopharmakons in den Organen und Geweben der sm. infundierten Tiere nicht ohne weiteres für eine geringere systemische Allgemeinbelastung im Vergleich zu den übrigen Versuchsgruppen sprechen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die intraarterielle Chemotherapie wird kontrovers diskutiert. Generell wird erwartet, daß nach intraarterieller Gabe mehr Wirksubstanz in einem Tumoreal gespeichert wird als nach intravenöser Applikation. So sollen verstärkte therapeutische Effekte bei geringeren systemischen Nebenwirkungen erzielt werden.

Die vorliegende Arbeit hatte die Aufgabe, durch kinetische Untersuchungen mit ^{57}Co -Bleomycin im Schafsmodell die angenommenen Vorteile dieser Behandlungsform für Dauerinfusionen zu verifizieren.

Zu diesem Zweck wurden im ersten Teil der Studie Ausscheidungs- und Blutplasma-Aktivitäten des radioaktiv markierten Zytostatikums bei drei intraarteriellen Infusionsvarianten im Vergleich zur lokalen und intravenösen Infusion geprüft.

Für die Ausscheidung von ^{57}Co -Bleomycin konnten nach sechsstündiger Infusion keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Versuchsgruppen nachgewiesen werden. Eine während des Versuchszeitraumes geringere renale ^{57}Co -Bleomycin-Elimination war nur für die lokal behandelten Versuchstiere erkennbar.

Die Blutplasmaspiegel des Radiopharmakons waren für die intraarteriell und die intravenös infundierten Tiere identisch. Dagegen wies die lokal behandelte Gruppe von der zweiten bis zur 300. Versuchsminute signifikant niedrigere Blutplasma-Aktivitäten auf.

Da Ausscheidung und Blutplasmaspiegel als Maß für die systemische Allgemeinbelastung mit ^{57}Co -Bleomycin gelten können, ließ sich anhand der vorliegenden Daten in dieser Hinsicht kein Vorteil der intraarteriellen Zytostatikainfusion erkennen.

Im zweiten Teil dieser Studie sollte geprüft werden, ob die unterschiedlichen intraarteriellen Infusionsarten bei sechsständiger Infusionsdauer gegenüber systemischer und lokaler Applikation höhere ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten in einem hypothetischen Tumorareal, dem rechten Planum bukkale der Mundhöhle, zur Folge haben.

Die weitaus größten ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten wurden im hypothetischen Tumorareal der lokal behandelten Tiere bestimmt. Sie waren von der ersten bis zur letzten Versuchsminute signifikant höher als die jeweiligen Aktivitätswerte aller anderen Versuchsgruppen.

Von den arteriellen Infusionsvarianten wies gegenüber der intravenösen Gabe nur die klinisch nicht relevante Infusion in die A. transversa faciei bei supraselektiver Katheterlage signifikant höhere Aktivitäten im hypothetischen Tumorareal auf.

Auch die drainierenden Lymphknoten 1. Ordnung imponierten bei der lokal behandelten Gruppe mit signifikant höheren ^{57}Co -Bleomycin-Konzentrationen gegenüber allen anderen Versuchsgruppen. Dagegen wurde bei den ia. infundierten Tieren lediglich für den Ln. submandibularis bei supraselektiver Kathetersierung der A. transversa faciei sowie für den Ln. parotidicus bei Katheterlage in der A. temporalis superficialis signifikant höhere ^{57}Co -Bleomycin-Werte gegenüber der iv. infundierten Gruppe ermittelt.

Die drainierenden Lymphknoten 2. Ordnung wiesen für alle Versuchsgruppen identische Konzentrationen radioaktiv markierten Bleomycins auf. Von einer verstärkten ^{57}Co -Bleomycin-Bindung im perfundierten Areal und seinen drainierenden Lymphknoten nach intraarterieller Dauerinfusion kann somit kaum gesprochen werden.

Die pharmakokinetischen Befunde dieser Arbeit votieren gegen eine intraarterielle Chemotherapie mit Bleomycin und für die lokale intratumorale Applikation.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- ALBERTS, D.S., CHEN, H.-S.G., LIU, R., HIMMELSTEIN, K.J.,
MAYERSOHN, M., PERRIER, D., GROSS, J., MOON, T.,
BROUGHTON, A., SALMON, S.E.
Bleomycin Pharmacokinetics in Man.
I. Intravenous Administration.
Cancer Chemother. Pharmacol. 1: 177-181, 1978
- ALBERTS, D.S., CHEN, H.-S.G., MAYERSOHN, M., PERRIER, D.,
MOON, T.E., GROSS, J.F.
Bleomycin Pharmacokinetics in Man.
II. Intracavitary Administration.
Cancer Chemother. Pharmacol. 2: 127-132, 1979
- ALBERTS, D.S., CHEN, H.-S.G., WOOLFENDEN, J.M., MOON,
T.E., CHANG, S.Y., HALL, J.N., HIMMELSTEIN,
K.J., GROSS, J., SALMON, S.E.
Pharmacokinetics of Bleomycin in Man.
III. Bleomycin ⁵⁷Co vs Bleomycin.
Cancer Chemother. Pharmacol. 3, 33-40, 1979
- BARRANCO, S.C., LUCE, J.K., ROMSDAHL, M.M., HUMPREY, R.M.
Bleomycin as a possible synchronizing agent
for human tumor cells in vivo.
Cancer Res. 33, 882-887, 1973
- BERTINO, J.R., MOSHER, M.B., DeCONTI, R.C.
Chemotherapy of cancer of the head and neck.
Cancer 31. 1141-1149, 1973
- BERTINO, J.R., BOSTON, B., CAPIZZI, R.L.
The role of chemotherapy in the management
of cancer of head and neck.
Cancer 36, 752-758, 1975
- BIER, J., BENDERS, P., BITTER, K.
Ausscheidung und Organverteilung von
⁵⁷Co-Bleomycin.
Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 3, 151, 1979

- BIER, J., LOER, E., FRANKE, J., PLATZ, H.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur intra-
arteriellen Chemotherapie mit Bleomycin.
Arch Otorhinolaryngol 228, 271-283, 1980
- BIER, J., LOER, E., FRANKE, J.
Experimentelle intraarterielle Chemotherapie:
⁵⁷Co-Bleomycin-Ausscheidung und Blutplasma-
Aktivitäten.
in Vorbereitung
- BIER, J., LOER, E., FRANKE, J.
Experimentelle intraarterielle Chemotherapie:
⁵⁷Co-Bleomycin-Organverteilung.
in Vorbereitung
- BIERMAN, H.R., SHIMKIN, M.B., BYRON, R.L., MILLER, E.R.
Effects of intraarterial administration of
nitrogen mustard.
5th International Cancer Congress, Paris, 1950
- BITTER, K.
Relations between histology, TNM-category and
results of treatment with methotrexate-bleo-
mycin-combination in squamous cell carcinomas
of the oral cavity.
J. max-fac. Surg. 1, 113, 1973
- BITTER, K.
Wirkung der Bleomycin-Methotrexat-Kombination
auf experimentelle Tumoren und auf Platten-
epithel-Karzinome der Mundhöhle.
Habilitationsschrift, Freie Universität Berlin
1974
- BITTER, K.
Pharmacokinetic behaviour of bleomycin-cobald-
with special regard to intraarterial perfusion
of the maxillo-facial region.
J. max-fac. Surg. 4, 225-231, 1976

- BROUGHTON, A., STRONG, J.E., HOLOYE, P.Y., et al.
Clinical pharmacology of bleomycin following intravenous infusion as determined by radio-immunoassay.
Cancer 40, 2772-2778, 1977
- CHEN, H.S., GROSS, J.F.
Physiologically based pharmacokinetic models for anticancer drugs.
Cancer Chemother. Pharmacol. 2, 85-94, 1979
- CHEN, H.S., GROSS, J.F.
Intra-arterial infusion of anticancer drugs: theoretic aspects of drug delivery and review of responses.
Cancer Treat. Rep. 1, 31, 1980
- CREECH, O. Jr., KREMENTZ, E.T., RYAN, R.F., WINBLAD, J.N.
Regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit.
Ann. Surg. 145, 616, 1958
- CUMMINGS, C.W., LARSON, S.M., DOBIE, R.A., WEYMULLER, E.A., RUDD, T.G., MERELLO, A.
Assessment of cobalt 57 tagged bleomycin as a clinical aid in staging of head and neck carcinoma.
The Laryngoscope 91, 529-537, 1981
- CURIONI, C. QUADU, G.
Clinical trial of intra-arterial polychemo-therapy in the treatment of carcinoma of the oral cavity.
J. max-fac. Surg. 6, 207-216, 1978
- DIDOLKAR, M.S., KANTER, P.M., BAFFI, R.F., SCHWARTZ, H.S., LOPEZ, R., BAEZ, N.
Comparison of regional versus systemic chemo-therapy with adriamycin.
Ann. Surg. 3, 332, 1978

DUSTIN, A.P.

Contribution à l'étude de l'action des poisons
casyo - classiques sur les tumeurs animaux.
Action de la colchicine sur le sarcome greffé,
type Crocker, de la souris.
Bull. Acad. Roy Méd. Belg. 14, 487, 1934

EISENHUT, M.

Radiopharmaka für die szintigraphische
Tumordiagnostik.
Therapiewoche 30, 19, 3321, 1980.

ENSMINGER, W., ROSOWSKY, A., RASO, V. et al.

Clinical pharmacology of fluorodeoxyuridine
(FUDR) and fluorouracil (FU) in hepatic artery
infusions.
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. and ASCO 19, 160,
1978

EVANS, W.E., YEE, G.C., CROM, W.R., PRATT, C.B., GREEN, A.A.

Clinical pharmacology of bleomycin and cisplatin
Head and Neck Surgery 4, 98-110, 1981

FARBER, S., DIAMOND, L.K., MERKER, R.D., SYLVESTER, R.F.,
WOLFF, J.A.

Temporary remissions in acute leukemia in
children produced by folic acid antagonist,
4-aminopteroyl-glutamic acid.
New. Eng. J. Med. 238, 787, 1948

FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W.

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und
Toxikologie.
3. überarbeitete Auflage, Wissenschaftsverlag,
Bibliographisches Institut,
Mannheim/Wien/Zürich 1980, 558ff.

GOODMAN, L.S., GILMAN, A.

The pharmacological basis of therapeutics.
Sixth Edition, Macmillan Publishing Co.,
New York, USA, 1980

HUGGINS, C., HODGES, C.V.

Studies on prostatic cancer.

1. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate.

Cancer Res. 1, 293, 1941

HUNTINGTON, M.C., DUPRIEST, R.W., FLECHTER, W.S.

Intraarterial bleomycin therapy in inoperable squamous cell carcinomas.

Cancer 31, 153, 1973

JUNG, H., GAMM, H., WOLF, R., FISCHER, J.

Tumorszintigraphie im Kopf-Halsbereich mit Hilfe von ⁵⁷-Co-Bleomycin.

Radiologie 14, 513-516, 1974

KAMIDONO, S., HAMAMI, G., FUJII, A., ISHIGAMI, J.

A fundamental study of regional chemotherapy given by intraarterial infusion with concomitant hemodialysis and hemoperfusion.

Investigative Urology, Vol. 19,

No. 3, 176, 1981

KARAKOUSIS, C.P., KANTER, P.M., LOPEZ, R., MOORE, R., HOLYOKE, E.D.

Modes of regional chemotherapy.

J. Surg. Res. 26, 134, 1979

- KLOPP, C.T., ALFORD, T.C., BATEMAN, J.,
BERRY, G.N., WIPSHIP, P.
Fractionated intraarterial cancer
chemotherapy with methyldiamine
hydrochloride: Preliminary report.
Ann. Surg. 132, 811, 1950
- KONO; A., MATSUSHIMA, Y., KOJIMA, M.,
MAEOA, T.
Cobald chelate of bleomycin.
I. Physio-chemical properties
and distribution in tumor bearing
mice.
Chem. Pharm. Bull. 25, 1725, 1977
- KRAKOFF, I.H., CVITKOVIC, E., CURRIE, V.,
YEH, S., LA MONTE, C.
Clinical pharmacologic and therapeutic
studies of bleomycin given by continuous
infusion.
Cancer 40, 2027-2037, 1977
- LEE, Y.-T.N., CHAN, K.K., HARRIS, P.A.,
COHEN, J. L.
Distribution of adriamycin in
cancer patients.
Cancer 45, 2231-2239, 1980

LITS, F.

Contribution à l'étude des réactions cellulaires provoquées par la colchicine.

C.R. Soc. Biol. (Paris) 115, 1421, 1934

LOESER, A.A.

Male hormone in treatment of cancer of the breast.

Acta M.J.C.C. 4, 375, 1939

MATRAS, H., BÜRKLE, K., WATZEK, G., KÜHBÖCK, J.,
PÖTZI, P., DIMOPOULUS, J.

Concept of cytostatic therapy in advanced tumours of head and neck.

J. max-fac. Surg. 7, 150, 1979

NOUEL, J.P., RENAULT, H., ROBERT, J., JEANNE, C.,
WICART, L.

La bléomycine marquée au Co 57.

Nouv. Press. méd. 1, 95, 1972

OKEN, M.M., CROOKE, S.T., EISON, M.K., STRONG, J.E.,
SHAFFER, R.B.

Pharmacokinetics of bleomycin after im. administration in man.

Cancer Treat Rep. 65, 485-489, 1981

PALADINE, W., CUNNINGHAM, T.J., SPONZO, R., DONOVAN, M.,
OLSON, K., HORTON, J.

Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusion.

Cancer 38, 1903, 1976

PENG, Y.-M., ALBERTS, D.S., CHEN, H.-S.G., MASON, N.,
MOON, T.E.

Antitumour activity and plasma kinetics of bleomycin by continuous and intermittent administration.

Br. J. Cancer 41, 644, 1980

PILLAT, A.

Örtliche Behandlung von Lid-Karzinomen mit
Zytostatika.

Wiener Med. Wschr. 48, 975, 1960

POULOSE, K.P., WATKINS, A.E., REBA, R.C. et al.

Cobalt-labeled bleomycin -

A new radiopharmaceutical for tumor localiza-
tion. A comparative clinical evaluation with
gallium citrate.

J. Nucl. Med. 16, 839-841, 1975

RASKER, J.J., Van de POLL, M., BEEKHUIS, H., et al.

Some experience with ⁵⁷Co-labeled bleomycin
as a tumor-seeking agent.

J. Nucl. Med. 16, 1058-1069, 1975

SAWAS-DIMOPOULOU, C., et al.

⁵⁷Co-bleomycin imaging study of tumors of the
head and neck.

The Laryngoscope 88, 1013-1018, 1978

SHANTA, V., KRISHNAMURTHI, S.

Combined therapy of oral cancer bleomycin and
radiation: A clinical trial.

Clin. Radiol. 28, 427, 1977

SHANTA, V., KRISHNAMURTHI, S.

Combined bleomycin and radiotherapy in oral
cancer.

Clin. Radiol. 31, 617-620, 1980

SIKIC, B.I., COLLINS, J.M., MIMNAUGH, E.G., GRAM, T.E.

Improved therapeutic index of bleomycin when
administered by continuous infusion in mice.

Cancer Treat Rep. 62, 2011-2017, 1978

SINDRAM, P.J., SNOW, G.B., Van PUTTEN, L.M.

Intra-arterial infusion with methotrexate in
the rat.

Br. J. Cancer 30, 349, 1974

STEHLIN, J.S., CLARK, R.L., DEWEY, W.C.

Continuous monitoring of leakage during
regional perfusion

Arch. Surg. Chicago 83, 943, 1961

VAN de POLL, M., VERSLUIS, A., RASKER J., JURJENS, H.,
WOLDRING, M.

Labelling of bleomycin with cobalt-57, indium-111,
technetium-99m, mercury-197, lead-203, and
copper-67.

Nucl. Med. 15, 86, 1976

WOOLFENDEN, J.M., ALBERTS, D.S., HALL, J.N., et al.

Cobalt-57 bleomycin for imaging head and
neck-tumors.

Cancer 43, 1652-1657, 1979

ZIELKE-TEMME, B.C., STEVENS, K.R., EVERTS, E.C.,
MOSELEY, H.S., IRELAND, K.M.

Combined intraarterial chemotherapy, radiation
therapy and surgery for advanced squamous-cell
carcinoma of the head and neck.

Cancer 45, 1527-1532, 1980

Die Untersuchungen zu der vorliegenden Arbeit wurden im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin in der Abteilung für Kieferchirurgie und Plastische Gesichtschirurgie (Leiter: Prof. Dr. Dr. R. Stellmach) und im Institut für Nuklearmedizin (Leiter: Prof. Dr. K. Oeff) durchgeführt.

Es ist mir ein großes Bedürfnis, Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. J. Bier für die Überlassung des Themas, seine jederzeit gewährte Unterstützung sowie für die vielseitige Förderung herzlichst zu danken.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Jürgen Franke und Herrn Horst Kauert für ihre freundliche Hilfe im Labor.

LEBENS LAUF

Ich, Johannes Kammerer, wurde am 17.10.1950 als viertes Kind des Industriekaufmannes Rudi Kuth und seiner Ehefrau Annalies Kuth, geb. Darlath, in Dortmund geboren.

1956 wurde ich eingeschult und besuchte ab 1960 das Stadtgymnasium in Dortmund. Im Juni 1969 wurde mir dort die allgemeine Hochschulreife verliehen.

Von 1969 bis 1975 studierte ich Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin.

Im September 1975 erhielt ich die tierärztliche Approbation.

Von 1975 bis 1981 absolvierte ich an der Freien Universität Berlin das Studium der Humanmedizin.

Die ärztliche Approbation bekam ich im Dezember 1981.

Ich bin seit dem 30.4.1981 verheiratet und habe mit meiner Frau Claudia Kammerer, geb. Kammerer, einen Sohn (geb. am 5.9.1981).

